Student CONSULT

www.studentconsult.com

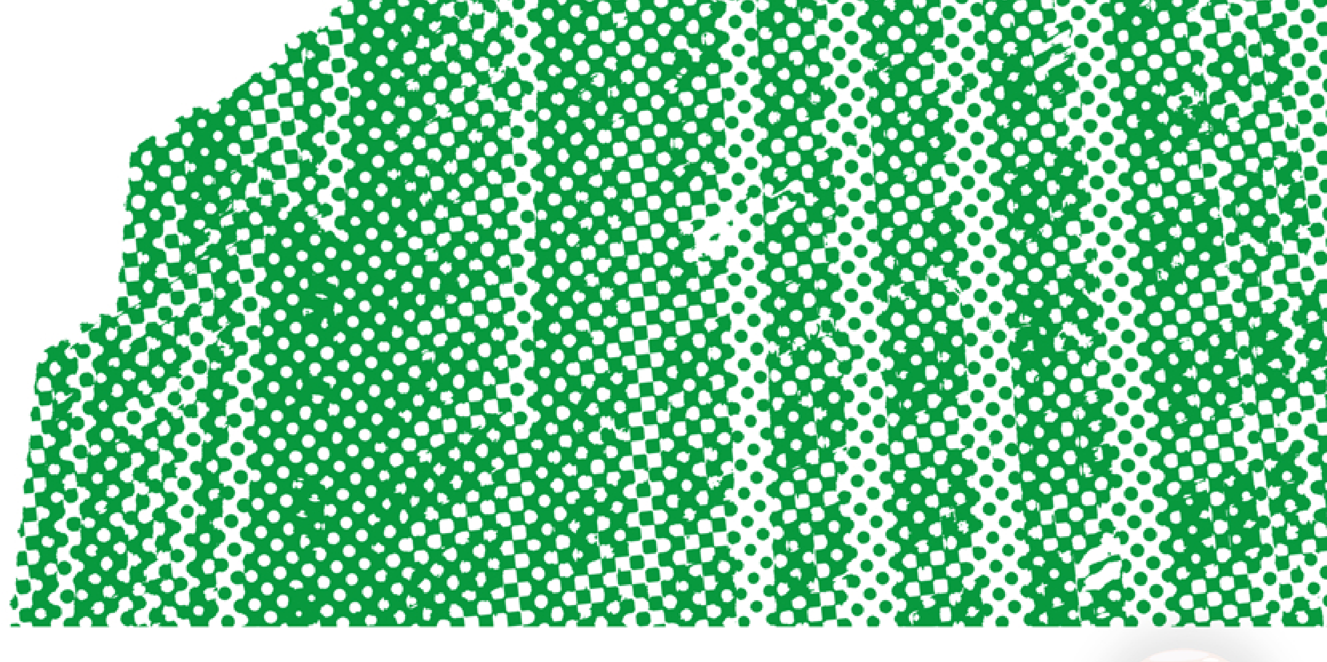
Con acceso al libro original en Internet



BIBLIOTECA VIRTUAL

La biblioteca más completa de todo FMed.

¡Conseguí más de 300 libros gratis!





SEGUINOS EN REDES SOCIALES

sinapsisfcmed



ESCRIBILE A MIELINA

11 2885 8629



Edición en español de la cuarta edición de la obra original en inglés **Medical genetics.**

Traducción
Estela Gutiérrez Torres

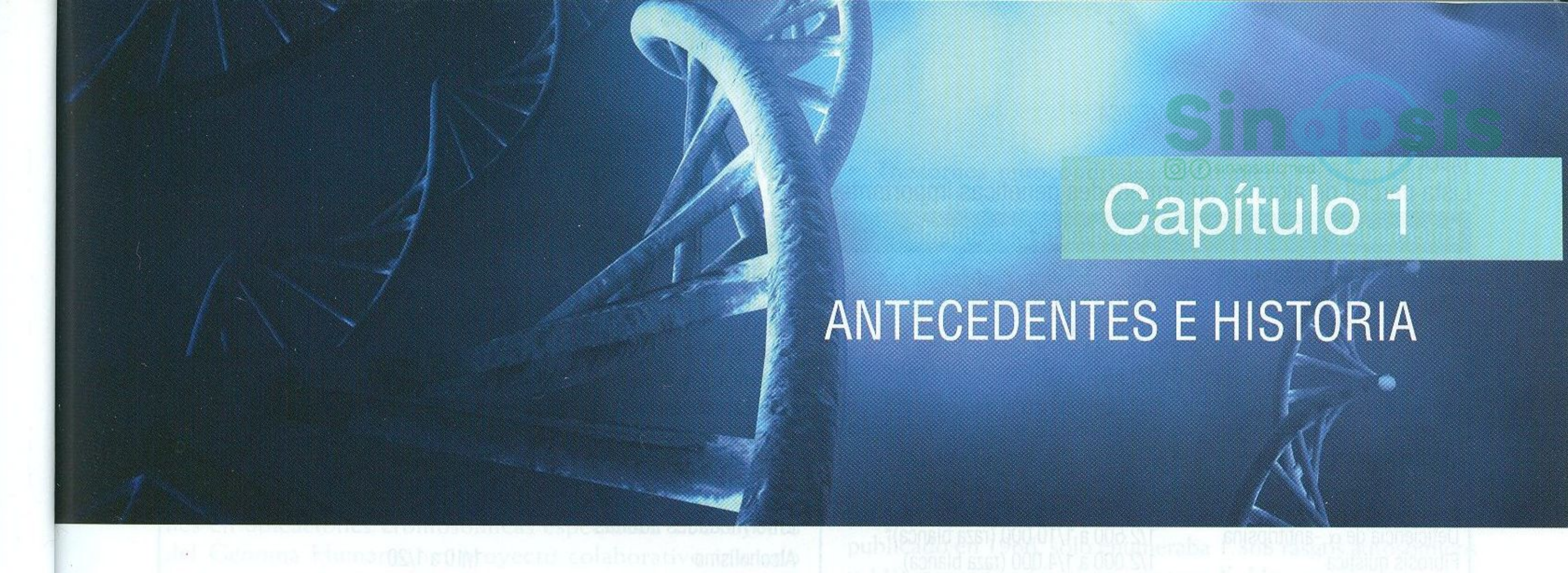
Revisión científica
Dr. Rafael Oliva Virgili
Profesor Titular, Coordinador Unidad Genética, Departamento de Ciencias Fisiológicas I, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona; Consultor, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona.

ISBN edición original: 978-0-323-05373-0
ISBN edición española: 978-84-8086-715-3

Composición y compaginación: Fotoletra, S.A.
Depósito legal: B. 43.445 - 2010
Impreso en España por Grafos



ÍNDICE DE CAPÍTULOS



Capítulo 1

ANTECEDENTES E HISTORIA

La genética desempeña un papel cada vez más importante en el ejercicio de la medicina clínica. La genética médica, antaño confinada en buena parte a trastornos relativamente raros que sólo veían algunos especialistas, se está convirtiendo en un componente fundamental de nuestra comprensión de la mayoría de las enfermedades importantes. Éstas no sólo incluyen enfermedades pediátricas, sino también enfermedades adultas comunes como la enfermedad coronaria, la diabetes, muchos cánceres y numerosos trastornos psiquiátricos. Puesto que los genes influyen en todos los componentes del cuerpo humano, la enfermedad genética es relevante para todas las especialidades médicas. Los profesionales sanitarios de hoy en día deben conocer la ciencia de la genética médica.

¿QUÉ ES LA GENÉTICA MÉDICA?

La genética médica abarca cualquier aplicación de la genética al ejercicio de la medicina. Así, incluye estudios de la herencia de enfermedades en familias, el mapeo de genes causantes de enfermedad en ubicaciones específicas en cromosomas, el análisis de los mecanismos moleculares a través de los cuales los genes causan enfermedad, y el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad genética. Como consecuencia de los rápidos avances de la genética molecular, el diagnóstico basado en el DNA está disponible para centenares de trastornos hereditarios, y la terapia génica —la inserción de genes normales en pacientes con el fin de corregir la enfermedad genética— está dando resultados prometedores para algunos trastornos. La genética médica también incluye el asesoramiento genético, en el que los pacientes y sus familias reciben información acerca de riesgos, pronósticos y tratamientos.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE EL CONOCIMIENTO DE LA GENÉTICA MÉDICA PARA EL PROFESIONAL SANITARIO ACTUAL?

Hay varias razones por las que los profesionales sanitarios deben conocer la genética médica. Las enfermedades genéticas representan un gran porcentaje de la carga de enfermedad total en las poblaciones pediátricas y adultas (tabla 1-1). Este porcentaje seguirá creciendo a medida que aumente nuestro conocimiento de la base genética de la enfermedad. Además, la medicina moderna está poniendo un énfasis cada vez mayor en la prevención. La genética ofrece una base para comprender la composición biológica fundamental del organismo, por lo que permite una mejor comprensión del proceso patológico. En algunos casos, este conocimiento puede llevar a la prevención del trastorno. También permite un tratamiento más eficaz de la enfermedad. La prevención y el tratamiento eficaz se encuentran entre los objetivos más elevados de la medicina. En los capítulos que siguen se dan numerosos ejemplos de los modos en que la genética contribuye a la consecución de estos objetivos. Pero, en primer lugar, este capítulo revisa los fundamentos en los que se basa la práctica actual.

RESUMEN HISTÓRICO

La herencia de los rasgos físicos ha sido objeto de curiosidad e interés durante miles de años. Los antiguos hebreos y griegos, así como los eruditos medievales posteriores, describieron muchos fenómenos genéticos y propusieron teorías para explicarlos. Muchas de estas teorías eran incorrectas. Gregor Mendel (fig. 1-1), un monje austríaco que suele considerarse el padre de la genética, hizo progresar este campo de manera significativa gracias a la realización de unos experimentos muy bien diseñados utilizando el guisante como modelo de organismo vivo. A continuación, usó la información experimental obtenida para formular una serie de principios fundamentales de la herencia.

Mendel publicó los resultados de sus experimentos en 1865, en una revista relativamente desconocida. Una de las ironías de la ciencia biológica es que sus descubrimientos, que siguen siendo el fundamento de la genética, recibieron poco reconocimiento durante 35 años. Aproximadamente al mismo tiempo, Charles Darwin formuló sus teorías de la evolución, y el primo de Darwin, Francis Galton, llevó a cabo una extensa serie de estudios genealógicos (concentrándose especialmente en los gemelos) en un intento por comprender la influencia de la herencia en varios rasgos humanos. Ninguno de los científicos conocía la obra de Mendel.

La genética como se conoce hoy en día es en gran parte el resultado de la investigación realizada en el siglo XX. Los principios de Mendel fueron redescubiertos independientemente en 1900 por tres científicos diferentes que trabajaban en tres países distintos. También fue el año en que Landsteiner descubrió el sistema de los grupos sanguíneos ABO. En 1902, Archibald Garrod describió la alcaptonuria como el primer «error congénito del metabolismo». En 1909, Johannsen acuñó el término **gen** para denominar la unidad básica de la herencia.

Las décadas siguientes constituyeron un período de trabajo experimental y teórico considerable. Varios microorganismos, incluyendo a *Drosophila melanogaster* (la mosca de la fruta)



TABLA 1-1
Lista parcial de algunas enfermedades genéticas importantes

Enfermedad	Prevalencia aproximada
Anomalías cromosómicas	
Síndrome de Down	1/700 a 1/1.000
Síndrome de Klinefelter	1/1.000 varones
Trisomía 13	1/10.000
Trisomía 18	1/6.000
Síndrome de Turner	1/2.500 a 1/10.000 mujeres
Trastornos monogénicos	
Poliposis cólica adenomatosa	1/6.000
Poliquistosis renal adulta	1/1.000
Deficiencia de α_1-antitripsina	1/2.500 a 1/10.000 (raza blanca)*
Fibrosis quística	1/2.000 a 1/4.000 (raza blanca)
Distrofia muscular de Duchenne	1/3.500 varones
Hipercolesterolemia familiar	1/500
Síndrome del cromosoma X frágil	1/4.000 varones; 1/8.000 mujeres
Hemocromatosis (hereditaria)	1/300 raza blanca son homocigotos; aproximadamente 1/1.000 a 1/2.000 están afectados
Hemofilia A	1/5.000 a 1/10.000 varones
Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis	Hasta 1/200
Enfermedad de Huntington	1/20.000 (raza blanca)
Síndrome de Marfan	1/10.000 a 1/20.000
Distrofia miotónica	1/7.000 a 1/20.000 (raza blanca)
Neurofibromatosis de tipo 1	1/3.000 a 1/5.000
Osteogénesis imperfecta	1/5.000 a 1/10.000
Fenilcetonuria	1/10.000 a 1/15.000 (raza blanca)
Retinoblastoma	1/20.000
Drepanocitosis	1/400 a 1/600 raza negra* en América; hasta 1/50 en África central
Enfermedad de Tay-Sachs	1/3.000 judíos asquenacíes
Talasemia	1/50 a 1/100 (poblaciones del sur de Asia y del perimediterráneo)

Enfermedad	Prevalencia aproximada
Trastornos multifactoriales	
Malformaciones congénitas	
Labio leporino con o sin fisura palatina	1/500 a 1/1.000
Pie zambo (*talipes equinovarus*)	1/1.000
Defectos cardíacos congénitos	1/200 a 1/500
Defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia)	1/200 a 1/1.000
Estenosis pilórica	1/300
Enfermedades adultas	
Alcoholismo	1/10 a 1/20
Enfermedad de Alzheimer	1/10 (americanos de más de 65 años)
Trastorno afectivo bipolar	1/100 a 1/200
Cáncer (todos los tipos)	1/3
Diabetes (tipos 1 y 2)	1/10
Enfermedad coronaria o ictus	1/3 a 1/5
Esquizofrenia	1/100
Enfermedades mitocondriales	
Síndrome de Kaerns-Sayre	Raro
Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)	Raro
Episodios de pseudoictus, encefalopatía mitocondrial y acidosis láctica (MELAS)	Raro
Epilepsia mioclónica y fibras rojas desestructuradas (MERRF)	Raro

**El término «raza blanca» se refiere a los individuos de origen europeo que viven en Europa, América, Australia o en cualquier otro lugar. El término «raza negra» se refiere a los individuos de origen africano que viven en África, América o en cualquier otro lugar. Estos términos se utilizan por conveniencia; algunos de los problemas que supone la descripción exacta de las poblaciones humanas se comentan en el capítulo 14.*

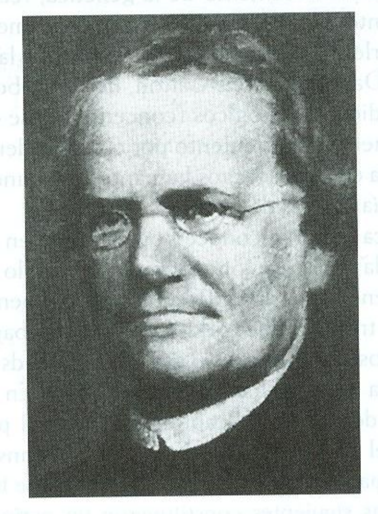


FIGURA 1-1
Gregor Johann Mendel.
(De Raven PH, Johnson GB. Biology 3.ª ed. St Louis: Mosby; 1992.)

y *Neurospora crassa* (moho del pan), sirvieron como sistemas de experimentación en los que estudiar las acciones e interacciones de los genes. Por ejemplo, H. J. Muller demostró las consecuencias genéticas de la radiación ionizante en la mosca del vinagre. Durante esta época, tres figuras principales desarrollaron gran parte de la base teórica de la genética poblacional: Ronald Fisher, J. B. S. Haldane y Sewall Wright. Además, se determinaron los modos de herencia de varias enfermedades genéticas importantes, como la fenilcetonuria, la drepanocitosis, la enfermedad de Huntington y la fibrosis quística. En 1944, Oswald Avery reveló que los genes están compuestos de ácido desoxirribonucleico (DNA).

Probablemente el descubrimiento más significativo de la década de 1950 fue la especificación de la estructura física del DNA por Watson y Francis Crick en 1953. Su artículo inicial, que sólo tenía una página de longitud, constituyó la base de lo que ahora se conoce como genética molecular (el estudio de la estructura y la función de los genes en el nivel molecular). Otro avance significativo de esa década

fue la especificación correcta del número de cromosomas humanos. Desde principios de la década de 1920 se había creído que los humanos tenían 48 cromosomas en cada célula. El número correcto, 46, no se determinó hasta 1956. La capacidad de contar e identificar cromosomas provocó una oleada de nuevos hallazgos en citogenética, incluyendo el descubrimiento en 1959 de que el síndrome de Down está causado por una copia adicional del cromosoma 21.

Los avances tecnológicos sucedidos desde 1960 han producido avances significativos a una velocidad cada vez mayor. Los más espectaculares han tenido lugar en el campo de la genética molecular. Se han mapeado miles de genes en ubicaciones cromosómicas específicas. El Proyecto del Genoma Humano, un proyecto colaborativo iniciado en 1990, aportó la secuencia completa del genoma humano en el año 2003 (el término **genoma** se refiere a la totalidad del DNA de un organismo). Los avances importantes de la tecnología informática han ayudado a descifrar el aluvión de datos generados por este proyecto y otros relacionados. Además del mapeo génico, los genetistas moleculares han localizado los defectos moleculares responsables de varias enfermedades genéticas importantes. Esta investigación ha contribuido en gran medida a nuestro conocimiento de los modos en que los defectos génicos pueden causar enfermedad, abriendo vías a un tratamiento eficaz y a posibles terapias. El próximo decenio promete ser un tiempo de gran emoción y satisfacción.

TIPOS DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

Se calcula que los humanos tenemos aproximadamente entre 20.000 y 25.000 genes. Las alteraciones en cualquiera de estos genes, o en combinaciones de ellos, pueden producir trastornos genéticos. Estos trastornos se clasifican en varios grupos principales:

- **Trastornos cromosómicos**, en los que cromosomas enteros (o grandes segmentos de los mismos) están ausentes, duplicados o muestran alguna otra alteración. Estos trastornos incluyen enfermedades como el síndrome de Down y el síndrome de Turner.
- Trastornos en los que hay un único gen alterado; con frecuencia se los denomina *trastornos mendelianos* o **trastornos monogénicos**. Ejemplos muy conocidos son la fibrosis quística, la drepanocitosis y la hemofilia.
- **Trastornos multifactoriales**, que tienen su origen en una combinación de múltiples causas genéticas y ambientales. Muchas anomalías congénitas, como el labio leporino y la fisura palatina, así como muchos trastornos adultos, incluyendo la enfermedad coronaria y la diabetes, pertenecen a esta categoría.
- **Trastornos mitocondriales**, un número relativamente pequeño de enfermedades causadas por alteraciones del pequeño cromosoma mitocondrial.

En la tabla 1-1 se dan algunos ejemplos de cada uno de estos tipos de enfermedades.

De estas clases principales de enfermedades, los trastornos monogénicos son los que probablemente han recibido más atención. Estos trastornos se clasifican en función del modo en que se heredan en las familias: autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Estos modos de herencia se describen extensamente en los capítulos 4 y 5. La primera edición del *Mendelian Inheritance in Man* de McKusick, publicado en 1966, sólo enumeraba 1.368 rasgos autosómicos y 119 rasgos ligados al cromosoma X. Hoy en día, la versión en línea del compendio de McKusick contiene más de 19.000 entradas, de las cuales más de 18.000 son autosómicas, más de 1.000 son ligadas al cromosoma X, 57 ligadas al cromosoma Y y 63 se localizan en el cromosoma mitocondrial. Se han identificado las variantes del DNA responsables de más de 2.500 de estos rasgos, la mayoría de los cuales constituyen enfermedades heredadas. Con los avances continuos, de buen seguro estas cifras crecerán.

Aunque algunos trastornos genéticos, sobre todo los trastornos monogénicos, están muy determinados por los genes, muchos otros son el resultado de múltiples factores genéticos y no genéticos. Por tanto, puede pensarse que las enfermedades genéticas se sitúan en un *continuum* (fig. 1-2), en el que trastornos como la fibrosis quística y la distrofia muscular de Duchenne se encuentran en un extremo (muy determinados por los genes), mientras que trastornos como el sarampión se encuentran en el otro (muy determinados por el entorno). Muchos de los trastornos más prevalentes, incluyendo numerosas anomalías congénitas y muchas enfermedades habituales como la diabetes, la hipertensión, la enfermedad coronaria y el cáncer, están situados en algún punto central del *continuum*. Estas enfermedades son los productos de diversos grados de influencias genéticas y ambientales.

IMPACTO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

Las enfermedades genéticas a veces se perciben como algo tan raro que el profesional sanitario medio sólo las encontrará en contadas ocasiones. A medida que avanzan el conocimiento y la tecnología, se hace más evidente que esto está lejos de ser cierto. Hace menos de un siglo, las enfermedades de causa mayormente no genética (esto es, las causadas por la desnutrición, las condiciones insalubres y los patógenos) representaban la gran mayoría de las muertes en la población infantil. No obstante, durante el siglo XX la salud pública mejoró considerablemente. En consecuencia, las enfermedades genéticas han pasado a representar un porcentaje creciente

FIGURA 1-2
Continuum de las causas de enfermedad. Algunas enfermedades (p. ej., la fibrosis quística) están muy determinadas por los genes, mientras que otras (p. ej., las enfermedades infecciosas) están muy determinadas por el ambiente.



TABLA 1-2
Porcentajes de muertes en edad infantil en los hospitales del Reino Unido atribuibles a causas no genéticas y genéticas

Causa	Londres 1914	Londres 1954	Newcastle 1966	Edimburgo 1976
No genéticas				
Todas las causas	83,5	62,5	58,0	50,0
Genéticas				
Monogénicas	2,0	12,0	8,5	8,9
Cromosómicas	–	–	2,5	2,9
Multifactoriales	14,5	25,5	31,0	38,2

*Infecciones, por ejemplo.
(Datos procedentes de Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Londres: Churchill Livingstone; 2007.)

de las muertes en niños en los países desarrollados. Por ejemplo, el porcentaje de muertes pediátricas con causa genética en diversos hospitales del Reino Unido aumentó del 16,5% en 1914 hasta el 50% en 1976 (tabla 1-2).

Además de contribuir a una gran proporción de las muertes en edad infantil, las enfermedades genéticas representan un gran porcentaje de los ingresos en hospitales pediátricos. Por ejemplo, un estudio de hospitales de Seattle reveló que el 27% de todos los pacientes pediátricos ingresados presentaban un trastorno genético, y un estudio de los ingresos en un importante hospital pediátrico de México puso de manifiesto que el 37,8% estaban relacionados con una enfermedad genética o «parcialmente genética».

Otra manera de evaluar la importancia de las enfermedades genéticas es preguntarnos: ¿qué porcentaje de las personas de la población general presentan un trastorno genético? No es una pregunta tan sencilla como podría parecer. Diversos factores pueden influir en la respuesta. Por ejemplo, algunas enfermedades están presentes con mayor frecuencia en ciertos grupos étnicos. La fibrosis quística es especialmente frecuente en los individuos de raza blanca, mientras que la drepanocitosis es habitual sobre todo en los africanos. Algunas enfermedades son

TABLA 1-3
Prevalencia aproximada de la enfermedad genética en la población general

Tipo de enfermedad genética	Prevalencia durante toda la vida por cada 1.000 personas
Autosómica dominante	3-9,5
Autosómica recesiva	2-2,5
Ligada al cromosoma X	0,5-2
Trastorno cromosómico	6-9
Malformación congénita*	20-50
Total	31,5-73

*Congénito *significa «presente en el nacimiento». Se cree que la mayoría de las malformaciones congénitas son multifactoriales y, por tanto, probablemente tienen componentes tanto genéticos como ambientales.*

más frecuentes en los ancianos. Por ejemplo, el cáncer de colon, el cáncer de mama y la enfermedad de Alzheimer están causados por genes dominantes en una pequeña fracción (5-10%) de los casos, pero no suelen manifestarse hasta etapas tardías de la vida. Las estimaciones de la prevalencia de estas enfermedades genéticas serían más elevadas en una población anciana. Las variaciones en las prácticas diagnósticas y de registro también pueden provocar variaciones en las estimaciones de la prevalencia. En consecuencia, las cifras de prevalencia que se dan en la tabla 1-3 se presentan en forma de intervalos bastante amplios. Teniendo en cuenta estos motivos de variación, resulta notable que una enfermedad genética reconocible se diagnostique en el 3-7% de la población en algún momento. Esta tabulación no incluye la mayoría de los casos de las enfermedades adultas más frecuentes, como la enfermedad coronaria, la diabetes y el cáncer, aunque se sabe que estas enfermedades también tienen componentes genéticos. Si se incluyen estas patologías, el impacto clínico de la enfermedad genética es más que considerable.

Bibliografía recomendada

Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: a population study. Am J Hum Genet 1988;42:677-93.

Dunn LC. A Short History of Genetics. Nueva York: McGraw-Hill, 1965.

McKusick VA. History of medical genetics. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds): Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5.ª ed., Vol.1. Londres: Churchill Livingstone: 2007, pp. 3-32.

Passarge E. Color Atlas of Genetics, 3.ª ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5.ª ed. Londres: Churchill Livingstone, 2007.

Scriver CR, Sly WS, Childs G, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001.

Seashore MS, Wappner RS. Genetics in Primary Care and Clinical Medicine. Stamford, Conn: Appleton & Lange, 1996.

Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953;171:737.

Recursos en Internet

Dolan DNA Learning Center, Cold Spring Harbor Laboratory (un útil recurso en línea para aprender y revisar principios básicos) *http://www.dnalc.org/*

Genetic Science Learning Center (otro útil recurso en línea para aprender y revisar principios genéticos básicos) *http://gslc.genetics.utah.edu/*

Hitos en la historia de la genética http://cogweb.ucla.edu/EP/DNA_history.html

Recursos educativos del National Human Genome Research Institute *http://www.genome.gov/Education*

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (catálogo y descripción exhaustivos de los trastornos monogénicos) *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/*

University of Kansas Medical Center Genetics Education Center (un gran número de enlaces a útiles sitios educativos sobre genética) *http://www.kumc.edu/gec/*

Capítulo 2

BIOLOGÍA CELULAR BÁSICA: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS GENES Y CROMOSOMAS

Todas las enfermedades genéticas implican defectos en el nivel celular. Por esta razón, para comprender la enfermedad genética es necesario comprender asimismo la biología celular básica. Los errores pueden darse en la replicación del material genético o en la traducción de los genes en proteínas. Con frecuencia estos errores resultan en trastornos monogénicos. Además, los errores que tienen lugar durante la división celular pueden provocar errores que afectan a cromosomas enteros. Con el fin de proporcionar la base para entender estos errores y sus consecuencias, el presente capítulo se centra en los procesos mediante los cuales los genes se replican y traducen en proteínas, así como el proceso de la división celular.

En el siglo XIX, los estudios microscópicos de células llevaron a los científicos a sospechar que el núcleo de la célula (fig. 2-1) contenía la base de los mecanismos de la herencia. Hallaron que la **cromatina**, la sustancia que confiere al núcleo un aspecto granuloso, es observable en los núcleos de las células que no se dividen. Inmediatamente antes de que una célula sufra una división, la cromatina se condensa para formar cuerpos discretos y de tinción oscura denominados **cromosomas** (de los términos griegos para «cuerpos coloreados»). Con el redescubrimiento de los experimentos de reproducción de Mendel a principios del siglo XX, pronto se hizo evidente que los cromosomas contienen **genes**. Los genes se transmiten de padres a hijos y se consideran la unidad básica de la herencia. A través de la transmisión de genes se heredan en las familias los rasgos físicos tales como el color de los ojos. Las enfermedades también pueden transmitirse por herencia genética.

Físicamente, los genes están compuestos de **ácido desoxirribonucleico (DNA, del inglés *deoxiribonucleic acid*)**. El DNA aporta la información genética de todas las proteínas del cuerpo. Así, en última instancia, los genes influyen en todos los aspectos de la estructura y la función del cuerpo. Se calcula que los humanos tienen entre 20.000 y 25.000 genes (secuencias de DNA que codifican para el **ácido ribonucleico** [RNA] o proteínas). Un error (o **mutación**) en uno de estos genes provoca con frecuencia una enfermedad genética reconocible.

> Los genes, la unidad básica de la herencia, se encuentran en los cromosomas y están compuestos de DNA.

Cada **célula somática** humana (las células que no son **gametos**, es decir, espermatozoides u óvulos) contiene 23 pares de cromosomas diferentes, con un total de 46. Un miembro de cada par deriva del padre del individuo y el otro deriva de la madre. Uno de los pares de cromosomas está formado por los **cromosomas sexuales**. En los varones normales, los cromosomas sexuales son un cromosoma Y heredado del padre y un cromosoma X heredado de la madre. En las mujeres normales hay dos cromosomas X, heredados uno de cada progenitor. Los otros 22 pares de cromosomas son **autosomas**. Se dice que los miembros de cada par de autosomas son **homólogos** porque su DNA es muy similar. Los cromosomas X e Y no son homólogos entre sí.

Las células somáticas, que tienen dos cromosomas cada una, son células **diploides**. Los gametos humanos tienen el número **haploide** de cromosomas, 23. El número diploide de cromosomas se mantiene en las generaciones sucesivas de células somáticas mediante el proceso de la **mitosis**, mientras que el número haploide se obtiene con el proceso de la **meiosis**. Ambos procesos se describen en detalle en un punto posterior de este capítulo.

> Las células somáticas son diploides, ya que tienen 23 pares de cromosomas (22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales). Los gametos son haploides y tienen un total de 23 cromosomas.

DNA, RNA Y PROTEÍNAS: HERENCIA EN EL NIVEL MOLECULAR

DNA

Composición y estructura del DNA

La molécula del DNA tiene tres componentes básicos: un azúcar tipo pentosa; la desoxirribosa; un grupo fosfato, y cuatro tipos de **bases** nitrogenadas (denominadas así porque pueden combinarse con iones de hidrógeno en soluciones ácidas). Dos de las bases, la **citosina** y la **timina**, poseen una estructura básica en anillo sencillo formado por un esqueleto nitrógeno-carbono y se denominan **pirimidinas**. Las otras dos bases, la **adenina** y la **guanina**, están formadas por anillos dobles de carbono y nitrógeno y se denominan **purinas** (fig. 2-2). Las cuatro bases suelen representarse por sus primeras letras: C, T, A y G.

Una de las contribuciones de Watson y Crick a mediados del siglo XX fue demostrar el modo en que estos tres componentes se ensamblan físicamente para formar el DNA. Propusieron el ahora famoso modelo de la **doble hélice**, en el cual el DNA puede verse como una escalera helicoidal con uniones químicas en los peldaños (fig. 2-3). Los dos lados de

Microfilamentos
Centríolos
Membrana plasmática
Cromosomas
Núcleo
Nucléolo
Membrana nuclear
Retículo endoplásmico liso
Retículo endoplásmico rugoso
Peroxisoma
Lisosoma
Mitocondria
Cilios
Citoplasma
Vault
Unión celular (desmosoma)
Unión celular (unión comunicante)
Ribosoma libre
Ribosoma
Aparato de Golgi
Microtúbulo
Vesícula
Microvellosidades

FIGURA 2-1
La anatomía de la célula.
(De McCance KL, Huether SE. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 5.ª ed. St. Louis: Mosby; 2006.)

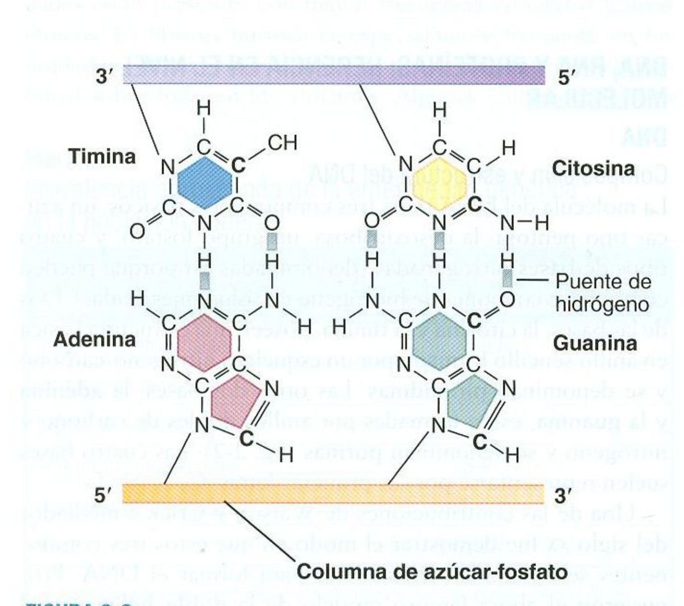


FIGURA 2-2
Estructura química de las cuatro bases, que muestra los puentes de hidrógeno entre los pares de bases. Entre los pares citosina-guanina se forman tres puentes de hidrógeno y entre los pares adenina-timina se forman dos enlaces.

la escalera están integrados por los componentes de azúcar y fosfato, unidos por enlaces fosfodiéster sólidos. Proyectándose a ambos lados de la escalera, a intervalos regulares, están las bases nitrogenadas. La base que se proyecta desde un lado está unida a la que se proyecta desde el otro por enlaces de hidrógeno relativamente débiles (puentes de hidrógeno). Por tanto, las bases nitrogenadas emparejadas forman los peldaños de la escalera.

La figura 2-2 ilustra los enlaces químicos entre las bases y muestra que los extremos de la escalera terminan en 3′ o 5′. Esta nomenclatura deriva del orden en el que están numerados los cinco átomos de carbono que componen la desoxirribosa. Cada subunidad de DNA, que consiste en una desoxirribosa, un grupo fosfato y una base, se denomina **nucleótido**.

Las diferentes secuencias de bases de nucleótidos (p. ej., ACCAAGTGC) especifican diferentes proteínas. La especificación de las numerosas proteínas del cuerpo debe requerir una gran cantidad de información genética. En realidad, cada célula humana haploide contiene aproximadamente 3.000 millones de pares de nucleótidos, información más que suficiente para especificar la composición de todas las proteínas humanas.

Los componentes más importantes del DNA son las cuatro bases de nucleótidos: adenina, timina, citosina y guanina. El DNA tiene la estructura de una doble hélice.

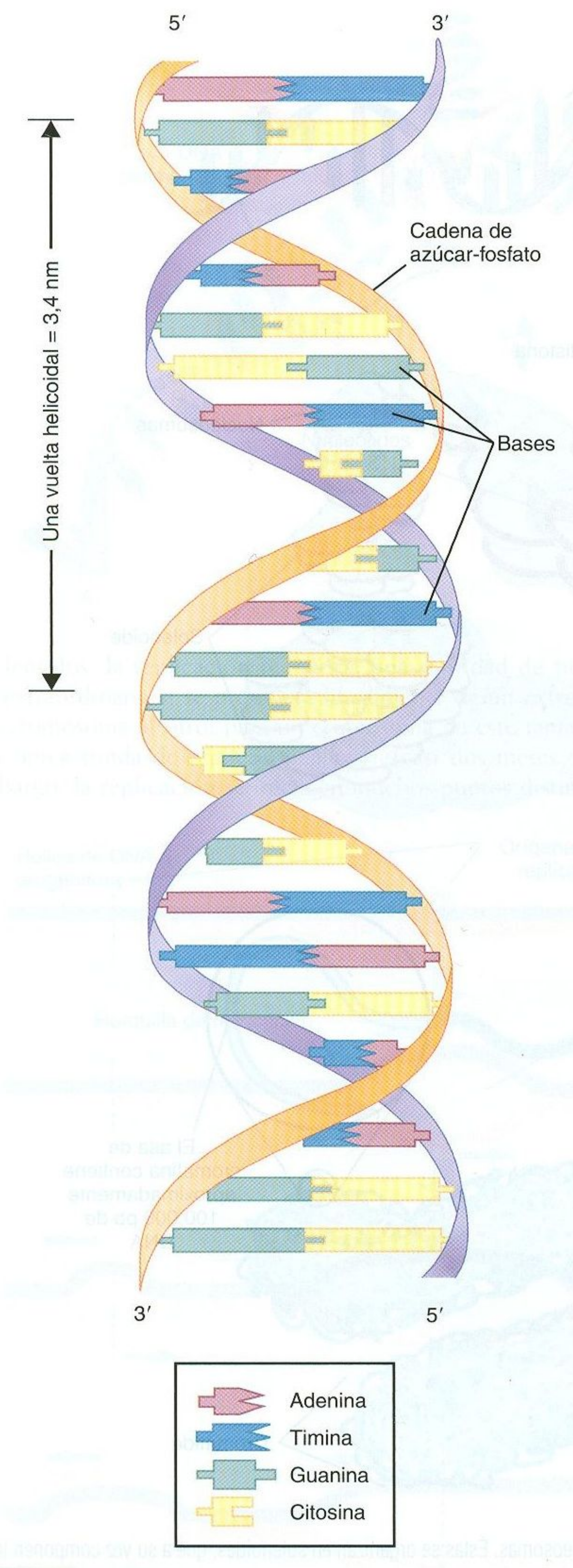


FIGURA 2-3
La doble hélice del DNA, con la cadena de azúcar-fosfato y bases nitrogenadas.

Plegamiento y superhelicidad del DNA

Normalmente, las ilustraciones de los manuales describen el DNA como una molécula en doble hélice que continúa en una línea larga y recta. No obstante, si el DNA de una célula realmente estuviera extendido de esta manera, tendría unos dos metros de longitud. Para plegar todo este DNA en el diminuto núcleo de una célula, se enrolla a diferentes niveles. En primer lugar, el DNA se envuelve alrededor de una partícula núcleo formada por proteínas **histonas** para formar el **nucleosoma** (fig. 2-4). Aproximadamente entre 140 y 150 bases de DNA envuelven cada núcleo (octámero) de histonas, y luego entre 20 y 60 bases adicionales forman un elemento separador antes del siguiente complejo de nucleosoma. Los nucleosomas forman a su vez un **solenoide** helicoidal; cada vuelta del solenoide incluye unos seis nucleosomas. Los solenoides se organizan en **asas de cromatina**, que están fijados a un esqueleto proteico. Cada una de estas asas contiene aproximadamente 100.000 pares de bases (pb) o 100 **kilobases (kb)** de DNA. El resultado final de esta torsión y replegamiento es que el DNA, en su máxima fase de condensación, tiene una longitud de apenas 1/10.000 de la que tendría si se extendiera por completo.

El DNA es una estructura altamente superenrollada. Esta torsión se da en varios niveles: el nucleosoma, el solenoide y las asas de 100 kb.

Replicación del DNA

Cuando las células se dividen para hacer copias de sí mismas, es necesario crear copias idénticas del DNA e incorporarlas a las nuevas células. Esto es esencial si el DNA debe servir de material genético fundamental. La **replicación** del DNA empieza cuando se rompen los enlaces débiles de puente de hidrógeno entre las bases, produciendo hebras únicas de DNA con bases no emparejadas. El emparejamiento invariable de la adenina con la timina y de la guanina con la citosina, denominado **emparejamiento o apareamiento de bases complementarias**, constituye la clave de una replicación exacta. El principio del emparejamiento de bases complementarias determina que la base no emparejada sólo atraerá a un nucleótido libre si ese nucleótido tiene la base complementaria adecuada. Por ejemplo, una porción de una hebra simple con la secuencia de bases ATTGCT se unirá a una serie de nucleótidos libres con las bases TAACGA. Se dice que la hebra simple actúa como **plantilla** o **molde** sobre la que se construye la hebra complementaria. Cuando la replicación está completa, se forma una nueva molécula bicatenaria idéntica a la original (fig. 2-5).

Varias enzimas diferentes intervienen en la replicación del DNA. Una enzima desenrolla la doble hélice y otra mantiene separadas las hebras. Una enzima más, la **DNA polimerasa**, recorre la hebra simple de DNA, añadiendo nucleótidos libres hasta el extremo 3′ de la nueva hebra. Los nucleótidos sólo pueden añadirse hasta el extremo 3′ de la hebra, por lo que la replicación siempre va desde el extremo 5′ hasta el 3′. Cuando se alude a la orientación de las secuencias en un gen, la dirección 5′ se denomina **secuencia hacia arriba**, y la dirección 3′, **secuencia hacia abajo**.

Además de añadir nuevos nucleótidos, la DNA polimerasa realiza una parte de un proceso de **revisión** en el que se comprueba que los nucleótidos recientemente añadidos son realmente complementarios a la base de la plantilla. En caso contrario, el nucleótido se extrae y reemplaza por una base del nucleótido complementario correcto. Este proceso aumenta sustancialmente la exactitud de la replicación del DNA. Cuando un error de replicación del DNA no se repara correctamente, se produce una mutación. Tal como veremos en el capítulo 3, muchas de estas mutaciones causan enfermedades genéticas.

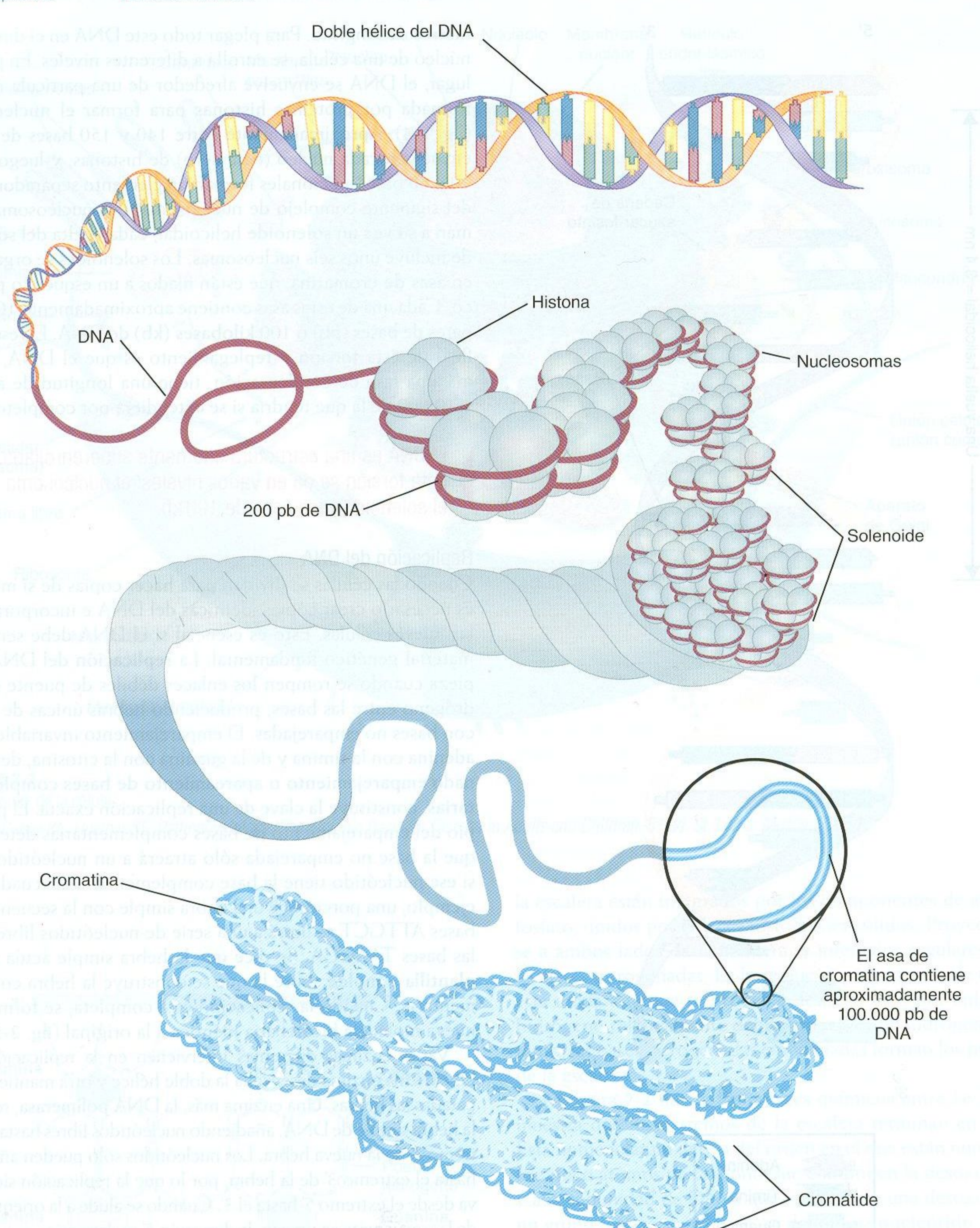


FIGURA 2-4
Niveles de plegamiento en el DNA. El DNA se enrolla en torno a histonas para formar nucleosomas. Éstas se organizan en solenoides, que a su vez componen las asas de cromatina.

La replicación del DNA depende fundamentalmente del principio del emparejamiento de bases complementarias. Esto permite a una hebra simple de la molécula bicatenaria del DNA formar una plantilla para la síntesis de una nueva hebra complementaria.

La velocidad de la replicación del DNA en humanos, de unos 40 o 50 nucleótidos por segundo, es relativamente lenta. En las bacterias, la velocidad es mucho mayor, alcanzando de 500 a 1.000 nucleótidos por segundo. Considerando que algunos cromosomas humanos tienen hasta 250 millones de

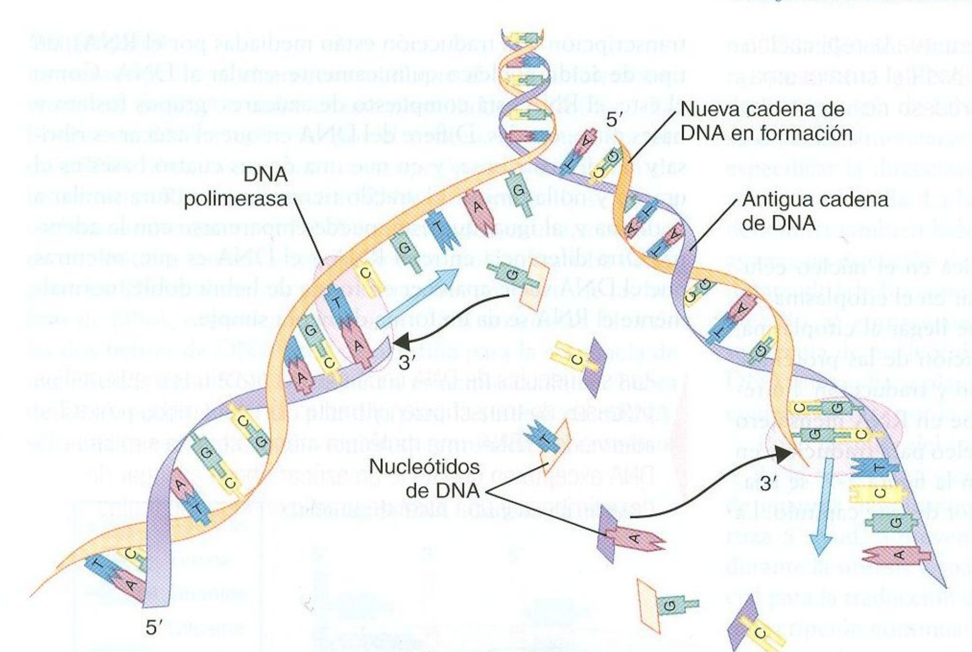


FIGURA 2-5
Replicación del DNA. Los enlaces de hidrógeno entre las dos hebras originales se rompen, permitiendo que las bases de cada hebra experimenten emparejamiento de bases complementarias con bases libres. Este proceso, que avanza en dirección de 5′ a 3′ en cada hebra, forma dos nuevas hebras dobles de DNA.

nucleótidos, la replicación requeriría una cantidad de tiempo extraordinaria si se produjera linealmente de un extremo del cromosoma al otro: para un cromosoma de este tamaño, una única ronda de replicación llevaría casi dos meses. Sin embargo, la replicación se inicia en muchos puntos distintos del cromosoma, denominados **orígenes de la replicación**. Las múltiples separaciones de las hebras de DNA resultantes se llaman **burbujas de replicación** (fig. 2-6). Al tener lugar simultáneamente en muchos sitios distintos del cromosoma, el proceso de replicación puede avanzar mucho más rápido.

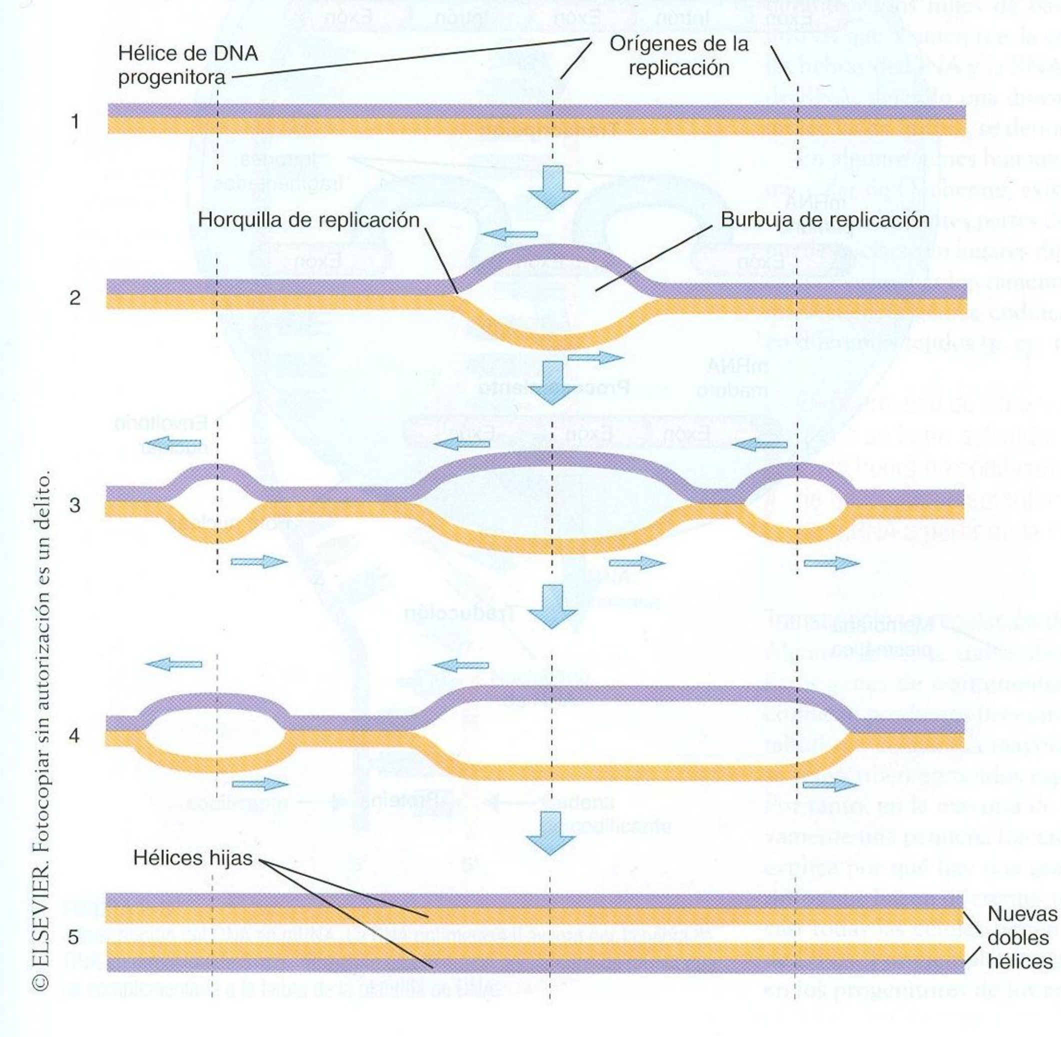


FIGURA 2-6
Se forman burbujas de replicación en múltiples puntos de la hebra de DNA, lo que permite que la replicación avance con mayor rapidez.

Las burbujas de replicación permiten que la replicación del DNA tenga lugar en múltiples sitios del cromosoma, lo que acelera en gran medida el proceso de replicación.

De los genes a las proteínas

Mientras que el DNA se forma y replica en el núcleo celular, la síntesis de las proteínas tiene lugar en el citoplasma. La información contenida en el DNA debe llegar al citoplasma, donde se utiliza para dictar la composición de las proteínas. Esto implica dos procesos: transcripción y traducción. En resumen, el código del DNA se **transcribe** en **RNA mensajero (mRNA)**, que a continuación deja el núcleo para **traducirse** en proteínas. Estos procesos, resumidos en la figura 2-7, se analizan extensamente en un punto posterior de este capítulo. La transcripción y la traducción están mediadas por el **RNA**), un tipo de ácido nucleico químicamente similar al DNA. Como el éste, el RNA está compuesto de azúcares, grupos fosfato y bases nitrogenadas. Difiere del DNA en que el azúcar es ribosa y no desoxirribosa, y en que una de sus cuatro bases es el uracilo y no la timina. El uracilo tiene una estructura similar a la timina y, al igual que ésta, puede emparejarse con la adenina. Otra diferencia entre el RNA y el DNA es que, mientras que el DNA suele aparecer en forma de hebra doble, normalmente el RNA se da en forma de hebra simple.

Las secuencias de DNA codifican las proteínas mediante los procesos de transcripción y traducción. En ambos procesos interviene el RNA, una molécula monocatenaria similar al DNA excepto en que tiene un azúcar ribosa en lugar de desoxirribosa y una base de uracilo en lugar de timina.

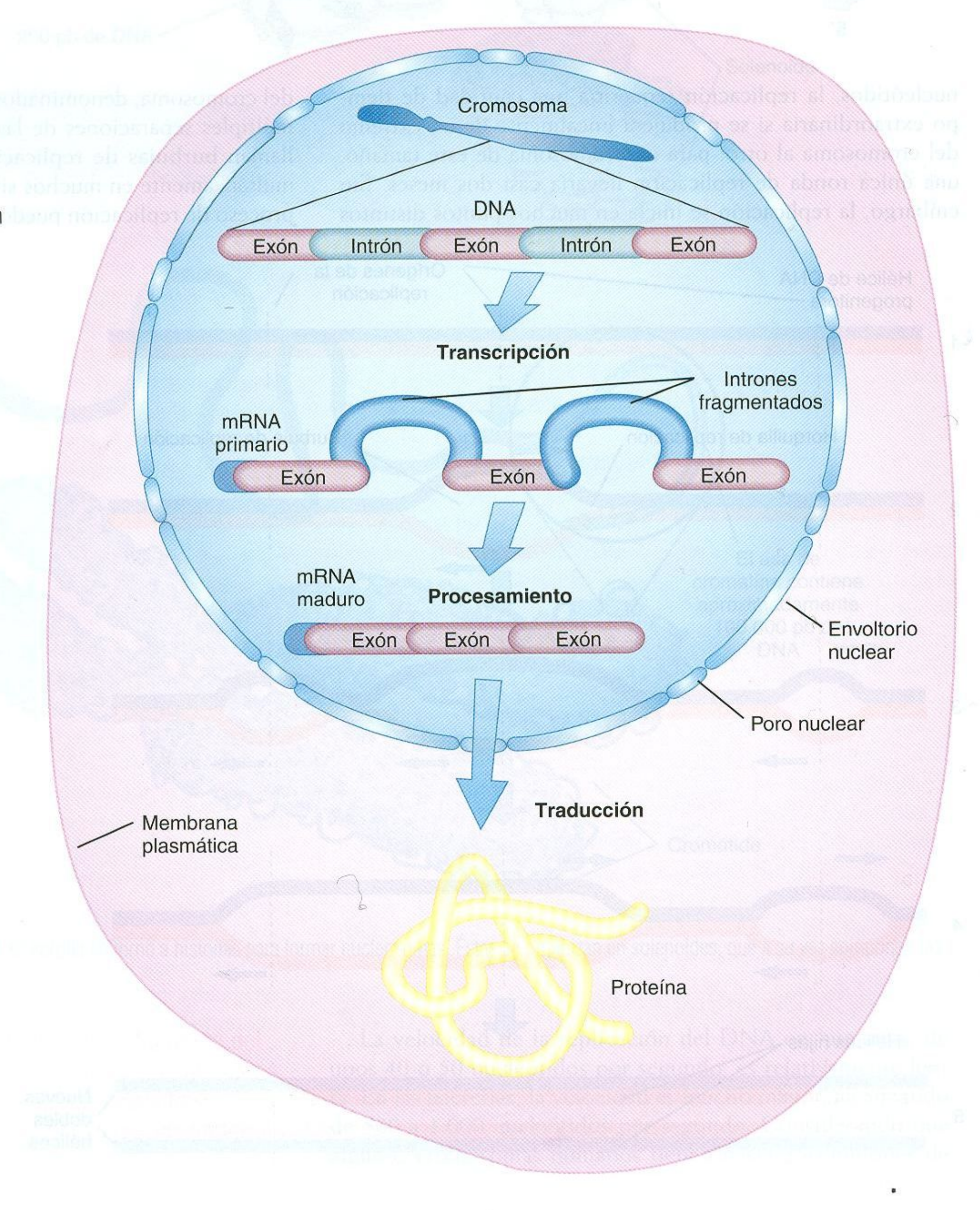


FIGURA 2-7
Resumen de los pasos que van del DNA a las proteínas. La replicación y la transcripción tienen lugar en el núcleo celular. A continuación, el mRNA se transporta al citoplasma, donde se produce la traducción del mRNA a la secuencia de aminoácidos que componen una proteína.

Transcripción

La **transcripción** es el proceso mediante el cual se forma una secuencia de RNA a partir de una plantilla de DNA (fig. 2-8). El tipo de RNA producido por el proceso de transcripción es **mRNA**. Para iniciar una transcripción de mRNA, una de las enzimas **RNA polimerasa** (RNA polimerasa II) se une a un lugar **activador** en el DNA (un activador es una secuencia de nucleótidos situada inmediatamente molécula arriba de un gen). La RNA polimerasa separa entonces una parte de las hebras de DNA, exponiendo bases de DNA no unidas. Una de las dos hebras de DNA hace de plantilla para la secuencia de nucleótidos del mRNA. Aunque en principio cualquier hebra de DNA podría hacer de plantilla para la síntesis de mRNA, sólo una es escogida en una región determinada del cromosoma. Esta elección está determinada por la secuencia activadora, que orienta la RNA polimerasa en una dirección específica de la secuencia de DNA. Puesto que la molécula de mRNA sólo puede sintetizarse en dirección de 5′ a 3′, el activador, al especificar la direccionalidad, determina qué hebra de DNA actúa de plantilla. La hebra de DNA que hace de plantilla se denomina también hebra **no codificante**. La RNA polimerasa avanza en dirección de 3′ a 5′ por la hebra plantilla del DNA, montando la hebra complementaria de mRNA de 5′ a 3′ (v. fig. 2-8). Debido al emparejamiento de bases complementarias, la secuencia de nucleótidos de mRNA es idéntica a la hebra de DNA que no hace plantilla —la **hebra codificante**— excepto, evidentemente, por la sustitución de la timina por el uracilo.

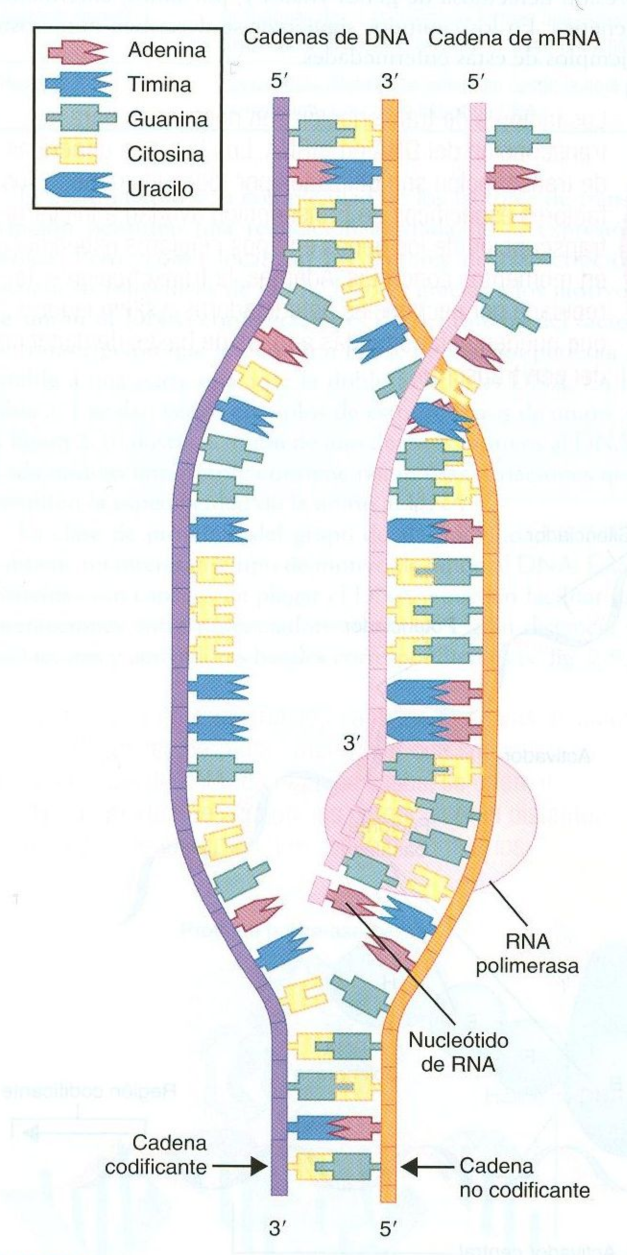


FIGURA 2-8
Transcripción del DNA en mRNA. La RNA polimerasa II avanza por la hebra de DNA en dirección de 3′ a 5′, formando una hebra de nucleótidos de mRNA que es complementaria a la hebra de la plantilla de DNA.

Poco después del inicio de la síntesis de RNA, al extremo 5′ de la molécula creciente de RNA se añade un nucleótido de guanina químicamente modificado. Al parecer, esta **caperuza 5′** ayuda a prevenir que la molécula de RNA se degrade durante la síntesis y, más tarde, ayuda a indicar la posición inicial para la traducción de la molécula de mRNA a proteína. La transcripción continúa hasta que se llega a un grupo de bases denominado **secuencia de terminación**. Cerca de este punto se añade una serie de entre 100 y 200 bases de adenina al extremo 3′ de la molécula de RNA. Esta estructura, denominada **cola poli(A)**, puede intervenir en la estabilización de la molécula de mRNA para que no se degrade cuando llegue al citoplasma. Normalmente, la RNA polimerasa sigue transcribiendo DNA durante varios miles de bases adicionales, pero las bases de mRNA que se unen tras la cola poli(A) se pierden. Por último, las hebras de DNA y la RNA polimerasa se separan de la hebra de RNA, dejando una única hebra de mRNA transcrito. Esta molécula de mRNA se denomina **transcrito primario**.

En algunos genes humanos, como el causante de la distrofia muscular de Duchenne, existen varios activadores distintos situados en diferentes partes del gen. Así, la transcripción del gen puede iniciarse en lugares diferentes, lo que provoca la producción de proteínas ligeramente distintas. Esto permite a una misma secuencia génica codificar las variaciones de una proteína en diferentes tejidos (p. ej., tejido muscular o tejido cerebral).

En el proceso de transcripción, la RNA polimerasa II se une a un lugar activador cerca del extremo 5′ de un gen en la hebra no codificante y, mediante el emparejamiento de bases complementarias, ayuda a producir una hebra de mRNA a partir de la hebra de DNA no codificante.

Transcripción y regulación de la expresión génica

Algunos genes se transcriben en todas las células del cuerpo. Estos **genes de mantenimiento** (genes *house-keeping,* en inglés) codifican productos necesarios para el mantenimiento y el metabolismo celular. La mayoría de los genes, sin embargo, sólo se transcriben en tejidos específicos en momentos concretos. Por tanto, en la mayoría de las células sólo se transcribe activamente una pequeña fracción de los genes. Esta especificidad explica por qué hay una gran variedad de tipos celulares distintos que hacen diferentes productos proteínicos, aun cuando casi todas las células tienen exactamente la misma secuencia de DNA. Por ejemplo, los genes de la globina se transcriben en los progenitores de los eritrocitos (donde ayudan a formar

la hemoglobina) y los genes receptores de la lipoproteína de baja densidad se transcriben en células hepáticas.

En el proceso de transcripción participan muchas proteínas diferentes. Algunas son necesarias para la transcripción de todos los genes: son los denominados **factores generales de transcripción**. Otras, llamadas **factores específicos de transcripción**, desempeñan papeles más especializados y sólo activan ciertos genes en determinadas fases del desarrollo. Un elemento transcripcional clave es la RNA polimerasa II, que se describió antes. Aunque esta enzima desempeña un papel vital en el inicio de la transcripción al unirse a la región activadora, no puede localizar la región activadora por sí misma. Además, es incapaz de producir cantidades significativas de mRNA por sí sola. La transcripción eficaz requiere la interacción de un gran complejo de aproximadamente 50 proteínas distintas. Éstas incluyen factores generales (basales) de transcripción, que se unen a la RNA polimerasa y a secuencias específicas de DNA en la región activadora (secuencias como TATA y otras necesarias para iniciar la transcripción). Los factores generales de transcripción permiten a la RNA polimerasa unirse a la región activadora para operar eficazmente en la transcripción (fig. 2-9).

La actividad transcripcional de los genes específicos puede aumentar considerablemente mediante la interacción con las secuencias denominadas **potenciadores**, que pueden estar situados miles de bases secuencia arriba o abajo del gen. Los potenciadores no interactúan directamente con los genes. En cambio, se unen mediante una clase de factores de transcripción específicos llamados **activadores**. Los activadores se unen a una segunda clase de factores específicos de transcripción denominados **coactivadores**, que a su vez se unen al complejo de factores generales de transcripción antes descrito (v. fig. 2-9). Esta cadena de interacciones, de potenciador a activador, coactivador, complejo de transcripción general y, finalmente, al propio gen, incrementa la transcripción de genes concretos en momentos específicos. Mientras que los potenciadores ayudan a aumentar la actividad transcripcional de los genes, otras secuencias de DNA, denominadas **silenciadores**, ayudan a inhibir la transcripción de los genes a través de una serie similar de interacciones.

Las mutaciones en secuencias de potenciadores, silenciadores o activadores, así como las mutaciones de los genes que codifican los factores de transcripción, pueden provocar la expresión defectuosa de genes vitales y, por tanto, enfermedad genética. En los capítulos siguientes se describen numerosos ejemplos de estas enfermedades.

Los factores de transcripción son necesarios para la transcripción del DNA en mRNA. Los factores generales de transcripción son utilizados por todos los genes y los factores específicos de transcripción ayudan a iniciar la transcripción de los genes en tipos celulares específicos en momentos concretos. Además, la transcripción está regulada por secuencias potenciadoras y silenciadoras, que pueden estar situadas a miles de bases de distancia del gen transcrito.

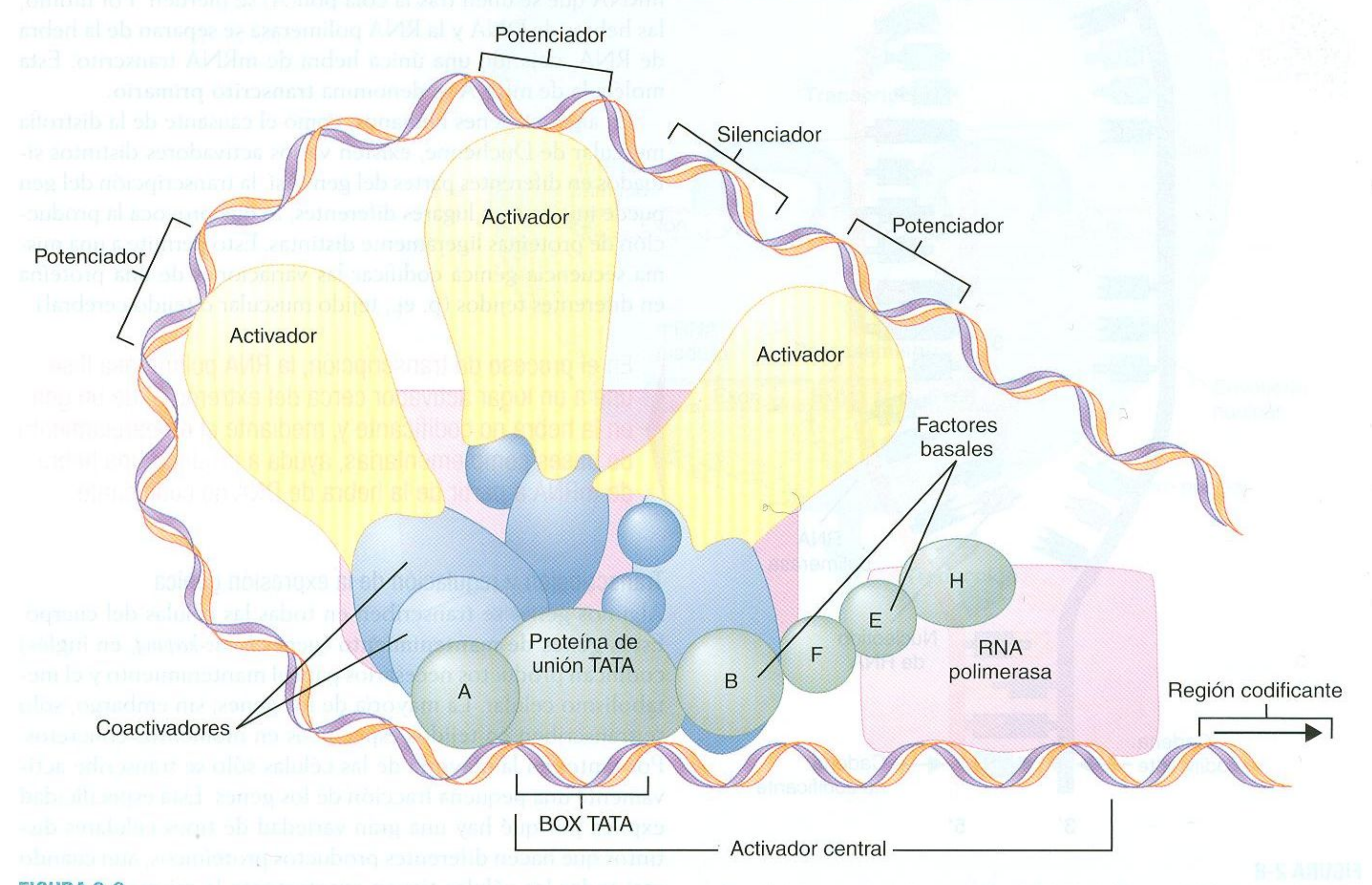


FIGURA 2-9
Los elementos clave del control de la transcripción son los factores generales (basales) de transcripción y los potenciadores y silenciadores específicos. La actividad de los potenciadores está mediada por activadores y coactivadores, que son factores específicos de transcripción.
(Datos de Tjian R. Molecular machines that control genes. Sci Am. 1995;272:54-61.)

TABLA 2-1
Principales clases de motivos de unión de DNA presentes en factores de transcripción

Motivo	Descripción	Ejemplos de enfermedades humanas
Hélice-vuelta-hélice *(helix-turn-helix)*	Dos hélices α están conectadas por una cadena corta de aminoácidos, que forman la vuelta. La hélice del extremo carboxilo es una hélice de reconocimiento que se une al surco principal del DNA	Proteínas homeobox (HOX): las mutaciones de *HOXD13* y *HOXA13* humanas causan simpolidactilia y síndrome de manos, pies y boca, respectivamente
Hélice-asa-hélice *(helix-loop-helix)*	Dos hélices α (una corta y una larga) están conectadas por un asa flexible. El asa permite que las dos hélices se plieguen hacia atrás e interactúen entre sí. Las hélices pueden unirse a DNA o a otras estructuras de hélice-asa-hélice	Las mutaciones del gen *TWIST* causan síndrome de Saethre-Chotzen (acrocefalosindactilia de tipo III)
Dedo de cinc *(zinc finger)*	Las moléculas de cinc se emplean para estabilizar las estructuras aminoácidas (p. ej., hélices α, hojas β), con unión de la hélice α al surco principal del DNA	*BRCA1* (gen del cáncer de mama), *WT1* (gen del tumor de Wilms), *GL13* (gen del síndrome de Greig), gen del receptor de la vitamina D (sus mutaciones causan raquitismo)
Cremallera de leucina *(leucine zipper)*	Dos hélices ricas en leucina se mantienen unidas por cadenas laterales de aminoácidos. Las hélices α forman una estructura en forma de Y cuyas cadenas laterales se unen al surco principal del DNA.	*RB1* (gen del retinoblastoma), oncogenes *JUN* y *FOS*
Hojas β	Las cadenas laterales se extienden desde la hoja β de dos hebras para formar contactos con la hélice de DNA	Familia de genes TBX: *TBX5* (síndrome de Holt-Oram), *TBX3* (síndrome cubital-mamario)

El gran número y la complejidad de los factores de transcripción permiten una regulación ajustada de la expresión génica. Pero ¿cómo localizan los factores de transcripción secuencias específicas de DNA? Esto es gracias a los **motivos de unión al DNA**: configuraciones de la proteína del factor de transcripción que le permiten fijarse de manera perfecta y estable a una parte única de la doble hélice del DNA. En la tabla 2-1 se dan varios ejemplos de estos motivos de unión, y la figura 2-10 ilustra la unión de uno de estos motivos al DNA. Cada motivo importante contiene numerosas variaciones que permiten la especificidad de la unión al DNA.

La clase de proteínas del grupo de alta movilidad (HMG) contiene un interesante tipo de motivo de unión al DNA. Estas proteínas son capaces de plegar el DNA y pueden facilitar las interacciones entre potenciadores situados a gran distancia y los factores y activadores basales correspondientes (v. fig. 2-9).

Los factores de transcripción contienen motivos de unión al DNA que les permiten interactuar con secuencias específicas de DNA. En algunos casos, se unen al DNA de modo que secuencias potenciadoras distantes puedan interactuar con los genes destinatarios.

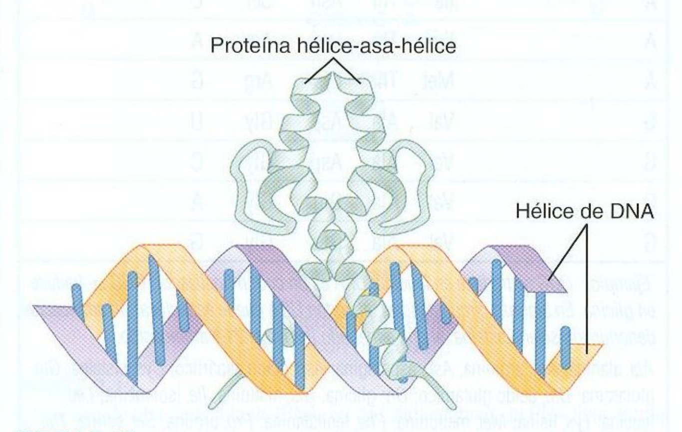


FIGURA 2-10
Un motivo de hélice-asa-hélice se une estrechamente a una secuencia específica de DNA.

La actividad génica también puede estar relacionada con las pautas de superenrollamiento o condensación de la cromatina (una **cromatina** es la combinación de DNA y proteínas de histona en torno a las cuales se enrolla el DNA). Las regiones de cromatina descondensadas, o abiertas, denominadas **eucromatina**, suelen caracterizarse por la **acetilación de las histonas**, la unión de grupos acetilos a residuos de lisina en las histonas. La acetilación de las histonas reduce su unión al DNA, lo que ayuda a descondensar la cromatina y a que ésta sea más accesible para los factores de transcripción. Así, la eucromatina es transcripcionalmente activa. En cambio, la **heterocromatina** suele estar menos acetilada, más condensada, y es transcripcionalmente inactiva.

La expresión génica también puede verse influida por **micro-RNA (miRNA)**, que son pequeñas moléculas de RNA (17-27 nucleótidos) que no se traducen en proteínas. En cambio, al ser complementarias a secuencias específicas de mRNA, pueden unirse a estos mRNA y reducirlos, con lo que disminuyen sus niveles de expresión.

La heterocromatina, que está muy condensada e hipoacetilada, tiende a ser transcripcionalmente inactiva, mientras que la eucromatina, que está acetilada y menos condensada, tiende a ser transcripcionalmente activa.

Corte y empalme (o *splicing*) génico

El transcrito primario de mRNA es exactamente complementario a la secuencia de bases de la secuencia del DNA. En los **eucariotas***, tiene lugar un importante paso antes de que el transcrito de RNA deje el núcleo. Las enzimas nucleares eliminan secciones del RNA y las secciones restantes se cortan y empalman para formar el mRNA funcional que migrará al citoplasma. Las secuencias suprimidas se denominan **intrones** y las secuencias que quedan para codificar las proteínas son los **exones** (fig. 2-11). Sólo después de la finalización del corte y

*Los eucariotas son microorganismos con un núcleo celular definido, a diferencia de los **procariotas**, que carecen de núcleo definido.

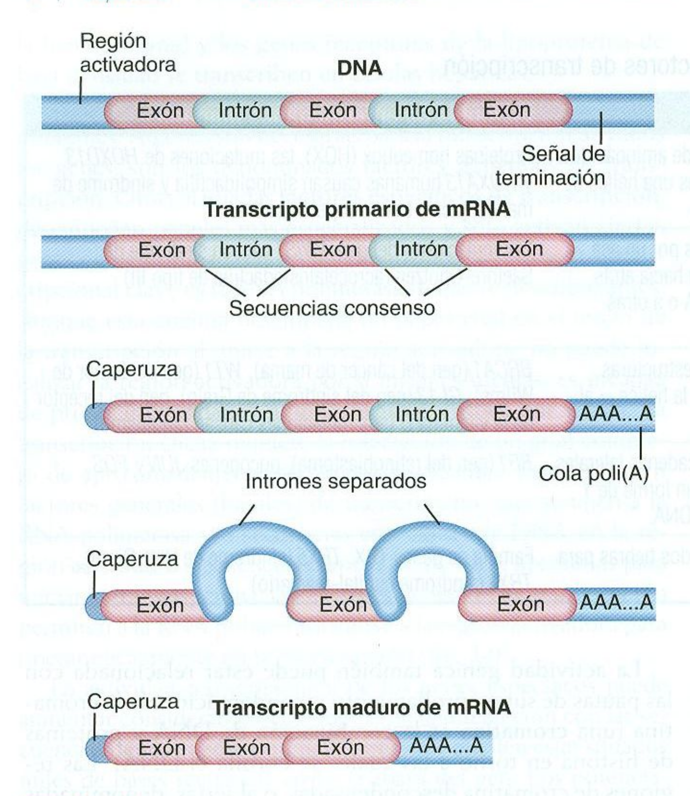


FIGURA 2-11
Corte y empalme (splicing) génico. Los intrones son eliminados con exactitud del transcrito de mRNA primario para producir un transcrito de mRNA maduro. Las secuencias consenso señalan los lugares donde se produce el corte y el empalme.

empalme génico sale el **transcrito maduro** del núcleo al citoplasma. Algunos genes contienen **lugares de corte y empalme alternativos**, que permiten al transcrito primario cortarse y empalmarse de maneras diferentes y crear productos proteínicos distintos a partir del mismo gen. Los errores del corte y empalme génico, como los errores de replicación, representan una forma de mutación que puede provocar enfermedad genética.

> Los intrones se separan del transcrito primario de mRNA antes de que el transcrito maduro abandone el núcleo. Los exones contienen el mRNA que especifica las proteínas.

El código genético

Las proteínas están compuestas de uno o varios **polipéptidos**, que a su vez están compuestos de secuencias de **aminoácidos**. El cuerpo contiene 20 tipos diferentes de aminoácidos, y el DNA debe designar de alguna manera las secuencias de aminoácidos que componen los polipéptidos tras la transcripción a mRNA.

Al haber 20 aminoácidos diferentes y sólo cuatro bases de RNA, una única base no podría ser específica para un solo aminoácido. De igual modo, los aminoácidos específicos no podrían estar definidos por parejas de bases (p. ej., adenina seguida de guanina, o uracilo seguido de adenina), porque sólo son posibles 16 (4×4) parejas diferentes. No obstante, si tripletes de bases se traducen en aminoácidos, puede llegarse a 64 ($4 \times 4 \times 4$) combinaciones, más que suficiente para especificar cada aminoácido. La prueba concluyente de que los aminoácidos están especificados por tripletes de bases, o **codones**, se obtuvo generando en el laboratorio secuencias de nucleótidos sintéticos y permitiéndoles que dirigieran la formación de polipéptidos en el laboratorio. La correspondencia entre codones específicos y aminoácidos, denominada **código genético**, se da en la tabla 2-2.

De los 64 codones posibles, tres señalan el final de un gen y se denominan **codones finalizadores**. Se trata de UAA, UGA y UAG. Los 61 codones restantes especifican aminoácidos. Esto significa que la mayoría de los aminoácidos pueden estar especificados por más de un codón, como se muestra en la tabla 2-2. Así, se dice que el código genético es **degenerado**. Aunque un aminoácido determinado puede estar especificado por más de un codón, cada codón sólo puede designar un aminoácido.

> Los aminoácidos individuales, que componen las proteínas, están codificados por unidades de tres bases de mRNA denominadas codones. Hay 64 codones posibles y sólo 20 aminoácidos, por lo que el código genético es degenerado.

TABLA 2-2
El código genético*

Primera posición (extremo 5') ↓	Segunda posición U	C	A	G	Tercera posición (extremo 3') ↓
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
U	Leu	Ser	STOP	STOP	A
U	Leu	Ser	STOP	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
C	Leu	Pro	His	Arg	C
C	Leu	Pro	Gln	Arg	A
C	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
A	Ile	Thr	Asn	Ser	C
A	Ile	Thr	Lys	Arg	A
A	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
G	Val	Ala	Asp	Gly	C
G	Val	Ala	Glu	Gly	A
G	Val	Ala	Glu	Gly	G

**Ejemplos: UUG se traduce en leucina; UAA es un codón finalizador; GGG se traduce en glicina. En algunas circunstancias, el codón UGA puede especificar un aminoácido denominado selenocisteína, al que a menudo llaman el 21.er aminoácido.*

Ala, alanina; *Arg*, arginina; *Asn*, asparagina; *Asp*, ácido aspártico; *Cys*, cisteína; *Gln*, glutamina; *Glu*, ácido glutámico; *Gly*, glicina; *His*, histidina; *Ile*, isoleucina; *Leu*, leucina; *Lys*, lisina; *Met*, metionina; *Phe*, fenilalanina; *Pro*, prolina; *Ser*, serina; *Thr*, treonina; *Trp*, triptófano; *Tyr*, tirosina; *Val*, valina.

Una característica importante del código genético es que es universal: prácticamente todos los organismos vivos utilizan los mismos códigos de DNA para especificar los aminoácidos. Son una conocida excepción a esta regla las mitocondrias, orgánulos citoplásmicos que forman los lugares de la respiración celular (v. fig. 2-1). Las mitocondrias tienen sus propias moléculas de DNA extranuclear. Varios codones de DNA mitocondrial codifican aminoácidos distintos de los codificados por los mismos codones de DNA nuclear.

Traducción

La **traducción** es el proceso en el que el mRNA ofrece una plantilla para la síntesis de un polipéptido. Sin embargo, el mRNA no puede unirse directamente a los aminoácidos. En cambio, interactúa con moléculas de **RNA de transferencia (tRNA)**, que son hebras de RNA en forma de hoja de trébol de unos 80 nucleótidos. Tal como ilustra la figura 2-12, cada molécula de tRNA cuenta con un lugar en el extremo 3′ para su unión con un aminoácido específico mediante un enlace covalente. En el extremo opuesto del trébol hay una secuencia de tres nucleótidos denominada **anticodón**, que experimenta un emparejamiento de bases complementarias con el codón correspondiente del mRNA. El aminoácido fijado se transfiere entonces a la cadena polipeptídica que se está sintetizando. De este modo, el mRNA especifica la secuencia de aminoácidos actuando a través del tRNA.

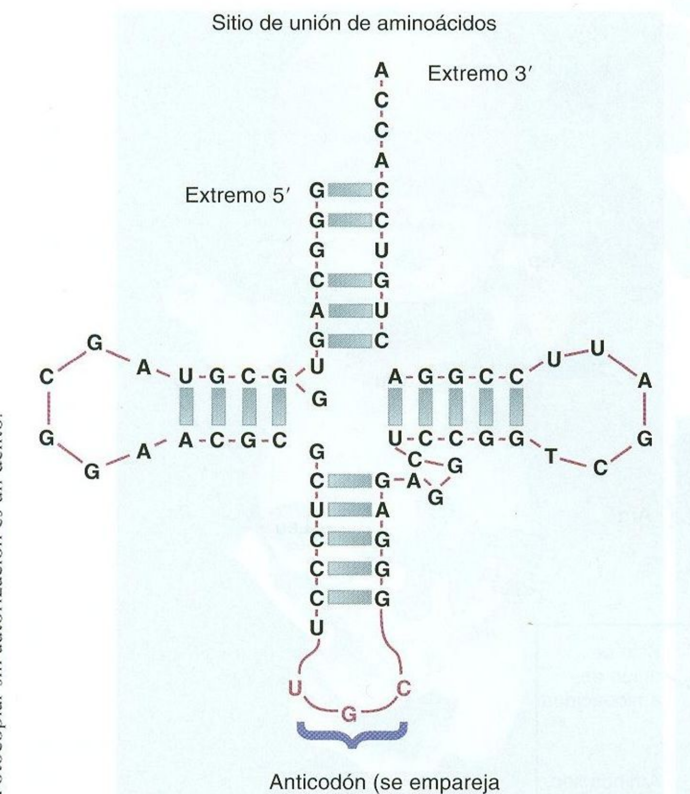


FIGURA 2-12
Estructura de una molécula de tRNA. En dos dimensiones, el RNA tiene forma de hoja de trébol. Obsérvese el lugar 3′ de unión para un aminoácido. El anticodón se empareja con un codón de mRNA complementario.

El lugar citoplásmico de la síntesis proteínica es el **ribosoma**, que consiste en partes aproximadamente iguales de proteínas enzimáticas y **RNA ribosómico (rRNA)**. La función del rRNA es ayudar a unir el mRNA y el tRNA al ribosoma. Durante la traducción, descrita en la figura 2-13, el ribosoma se une primero a un lugar de inicio en la secuencia de mRNA. Este lugar consiste en un codón específico, AUG, que especifica el aminoácido metionina (normalmente eliminado del polipéptido antes de la finalización de la síntesis polipeptídica). A continuación, el ribosoma se une al tRNA en la superficie, para que pueda producirse el emparejamiento de bases entre el tRNA y el mRNA. El ribosoma se desplaza por la secuencia de mRNA, codón a codón, en dirección de 5′ a 3′. A medida que se procesa cada codón, el aminoácido es traducido por la interacción de mRNA y tRNA.

En este proceso, el ribosoma aporta una enzima que cataliza la formación de enlaces peptídicos covalentes entre los aminoácidos adyacentes, lo que produce un polipéptido creciente. Cuando el ribosoma llega al codón finalizador en la secuencia de mRNA, cesan la traducción y la formación del polipéptido. El extremo amínico (NH_2) del polipéptido corresponde al extremo 5′ de la hebra de mRNA y el extremo carboxilo (COOH) corresponde al extremo 3′. Una vez completada la síntesis, el mRNA, el ribosoma y el polipéptido se separan. El polipéptido se libera entonces en el citoplasma.

> En el proceso de traducción, la secuencia de mRNA actúa de plantilla para especificar las secuencias de aminoácidos. Estas secuencias, que forman polipéptidos, son ensambladas por ribosomas. Las moléculas de tRNA y rRNA interactúan con el mRNA en el proceso de traducción.

Antes de que un polipéptido recién sintetizado pueda iniciar su existencia como proteína funcional, a menudo sufre otros procesos, denominados **modificación postraduccional**. Estas modificaciones pueden adoptar varias formas, incluyendo la división en unidades polipeptídicas más pequeñas o la combinación con otros polipéptidos para formar una proteína más grande. Otras modificaciones posibles son la adición de cadenas laterales de carbohidratos al polipéptido. Estas modificaciones pueden ser necesarias, por ejemplo, para producir un plegamiento adecuado de la proteína madura o estabilizar su estructura. Un ejemplo de proteína clínicamente importante que sufre una modificación postraduccional considerable es el colágeno de tipo I (comentario clínico 2-1).

> La modificación postraduccional consiste en varias alteraciones químicas que tienen lugar en las proteínas poco después de su traducción.

LA ESTRUCTURA DE LOS GENES Y EL GENOMA

Ya se han mencionado algunos aspectos de la estructura génica, como la existencia de intrones y exones. Las alteraciones de las diferentes partes de los genes tienen consecuencias bastante distintas en términos de enfermedad genética. Por tanto, es necesario describir en más detalle la estructura génica. En la figura 2-14 se muestra un diagrama esquemático de la estructura génica.



mRNA
5′
3′
Val
Ser
Lys
Gly
Ser
Phe
Ala
Asp
Glu
Arg
Leu

Adenina
Uracilo
Guanina
Citosina
Anticodón de tRNA
Sitio de unión de aminoácidos
Aminoácido

FIGURA 2-13
Traducción del mRNA en aminoácidos. El ribosoma se desplaza por la hebra de mRNA en dirección de 5′ a 3′, formando una cadena polipeptídica creciente. En este ejemplo, la secuencia de mRNA GUG AGC AAG GGU UCA ha resultado en el ensamblaje de cinco aminoácidos (Val, Ser, Lys, Gly y Ser, respectivamente) en un polipéptido.

COMENTARIO CLÍNICO 2-1
Osteogénesis imperfecta, un trastorno hereditario del colágeno



Como su nombre indica, la osteogénesis imperfecta es una enfermedad causada por defectos de la formación ósea. Este trastorno, a veces denominado **enfermedad de los niños de cristal,** afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 individuos de todos los grupos étnicos.

Aproximadamente el 90% de los casos de osteogénesis imperfecta se deben a defectos del colágeno de tipo I, un importante componente del hueso que aporta gran parte de su estabilidad estructural. La función del colágeno en el hueso es análoga a la de las barras de hierro incorporadas en el hormigón reforzado. Ésta es una analogía especialmente adecuada, porque la resistencia a la tensión de las fibrillas de colágeno es aproximadamente equivalente a la de los alambres de acero.

Cuando el colágeno de tipo I no se forma correctamente, el hueso pierde gran parte de su fuerza y se fractura con facilidad. Los pacientes con osteogénesis imperfecta pueden sufrir cientos de fracturas óseas o experimentar sólo unas pocas, ya que esta enfermedad es muy variable en su expresión (las razones de esta variabilidad se describen en el cap. 4). Además de fracturas óseas, los pacientes pueden presentar estatura baja, pérdida auditiva, desarrollo anormal de los dientes (dentinogénesis imperfecta), escleróticas azuladas y diversas deformidades óseas. Tradicionalmente, la osteogénesis imperfecta se clasificaba en cuatro tipos principales; recientemente se han añadido tres tipos adicionales. En la actualidad no hay cura para esta enfermedad y el tratamiento consiste principalmente en la reparación de las fracturas y, en algunos casos, el uso de soportes óseos externos o internos (p. ej., bastones implantados quirúrgicamente). Otros tratamientos son la administración de bifosfonatos para reducir la resorción ósea y de hormona del crecimiento humana para facilitar el crecimiento. La rehabilitación física también desempeña un importante papel en el manejo clínico.

Subtipos de osteogénesis imperfecta

Tipo	Características de la enfermedad
I	Fragilidad ósea leve, escleróticas azules, pérdida auditiva en el 50% de los pacientes, estatura normal o casi normal, pocas deformidades óseas, dentinogénesis imperfecta en algunos casos
II	La forma más grave, con fragilidad ósea extrema, deformidades en los huesos largos, fémures comprimidos; mortal en el período perinatal (la mayoría mueren por insuficiencia respiratoria)
III	Fragilidad ósea grave, estatura muy baja, escleróticas variablemente azules, deformidades óseas progresivas, la dentinogénesis imperfecta es frecuente
IV	Estatura baja, escleróticas normales, deformidad ósea de leve a moderada, pérdida auditiva en algunos pacientes, la dentinogénesis imperfecta es frecuente; la fragilidad ósea es variable
V	Similar al tipo IV pero también con calcificación de la membrana interósea del antebrazo, luxación de la cabeza radial y formación de callo hiperplásico
VI	Más fracturas que el tipo IV, incluyendo fracturas por compresión vertebrales; sin dentinogénesis imperfecta
VII	Escleróticas blancas, deformidades tempranas de la extremidad inferior, fracturas congénitas, osteopenia

Los tipos I-IV están causados por mutaciones de dos genes que codifican la proteína del colágeno de tipo I; los tipos V-VII se han identificado según una distinta histología ósea.





A, Mortinato con osteogénesis imperfecta de tipo II (la forma mortal perinatal). El niño tenía una mutación del procolágeno de tipo I y extremidades cortas y ligeramente retorcidas. **B**, Radiografía de un niño con osteogénesis imperfecta de tipo II. Obsérvense las fracturas de costilla, que aparecen como «cuentas» en las costillas *(flechas).*

(Continúa)



COMENTARIO CLÍNICO 2-1

Osteogénesis imperfecta, un trastorno hereditario del colágeno (cont.)

El colágeno de tipo I es una proteína trimérica (esto es, tiene tres subnidades) con una estructura de triple hélice. Se forma a partir de una proteína precursora, el procolágeno de tipo 1. Dos de las tres subunidades del procolágeno de tipo 1, denominadas cadenas pro-α1(I), están codificadas por un gen de 18 kb (kb = 1.000 pb) en el cromosoma 17, y la tercera, la cadena pro-α2(I), está codificada por un gen de 38 kg en el cromosoma 7. Cada uno de estos genes contiene más de 50 exones. Tras la transcripción y el corte y empalme, el mRNA maduro formado a partir de cada gen sólo tiene de 5 a 7 kb de longitud. Los mRNA maduros se introducen en el citoplasma, donde son traducidos en cadenas polipeptídicas por los mecanismos ribosómicos de la célula.

En este punto, las cadenas de polipéptidos sufren una serie de modificaciones postraduccionales. Muchos de los **residuos*** de prolina y lisina son hidroxilados (esto es, se añaden grupos hidroxilos) para formar hidroxiprolina y hidroxilisina, respectivamente. (Recientemente se demostró que las mutaciones de un gen necesario para el paso de la hidroxilación causan osteogénesis imperfecta de tipo VII.) Los tres polipéptidos, dos cadenas pro-α1(I) y una cadena pro-α2(I) empiezan a asociarse entre sí en sus extremos COOH. Esta asociación se estabiliza mediante enlaces de sulfuro que se forman entre las cadenas cerca de los extremos de COOH. Entonces se forma la triple hélice, como una cremallera, empezando en el extremo COOH y avanzando hacia el extremo NH_2. Algunas de las hidroxilisinas están glucosiladas (esto es, se añaden azúcares), una modificación que suele producirse en el retículo endoplásmico rugoso (v. fig. 2-1). Los grupos hidroxilos de las hidroxiprolinas ayudan a conectar las tres cadenas formando enlaces de hidrógeno, que estabilizan la triple hélice. Para el plegamiento correcto de la hélice es fundamental la presencia de una glicina en cada tercera posición de cada polipéptido.

Una vez que la proteína se ha plegado en una triple hélice, se desplaza desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi (v. fig. 2-1) y es secretada de la célula. Todavía se produce otra modificación. El procolágeno es partido por proteasas cerca de los extremos NH_2 y COOH de la triple hélice, lo que elimina algunos aminoácidos de cada extremo. Estos aminoácidos realizaron funciones esenciales en etapas anteriores de la vida de la proteína (p. ej., ayudando a formar la estructura de la triple hélice y a ensartar la proteína en el retículo endoplásmico), pero ya no son necesarios. Esta división produce la proteína madura, el colágeno de tipo I. A continuación, el colágeno se ensambla en fibrillas, que reaccionan con las moléculas adyacentes fuera de la célula para formar los entrecruzamientos covalentes que confieren a las fibrillas resistencia a la tensión.

La vía que va desde la secuencia de DNA hasta la proteína de colágeno madura tiene muchos pasos. La complejidad de esta vía ofrece muchas oportunidades al error (en la replicación, transcripción, traducción o modificación postraduccional) que pueden causar enfermedad. Una mutación habitual produce la sustitución de la glicina por otro aminoácido. Puesto que sólo la glicina es lo bastante pequeña para acomodarse en el centro de la estructura de la triple hélice, su sustitución por otro aminoácido causa inestabilidad de la estructura y fibrillas mal formadas. Este tipo de mutación suele observarse en las formas graves de osteogénesis imperfecta. Otras mutaciones pueden causar una modificación postraduccional excesiva de las cadenas polipeptídicas, lo que también produce fibrillas anormales. En las lecturas propuestas al final de este capítulo se dan otros ejemplos de mutaciones causantes de enfermedad.

Proceso de formación de las fibrillas de colágeno. Una vez formada la cadena polipeptídica pro-α, tiene lugar una serie de modificaciones postraduccionales, incluyendo hidroxilación y glucosilación. Tres cadenas polipeptídicas se unen en una triple hélice, que se secreta fuera de la célula. Partes de cada extremo de la molécula de procolágeno se parten, dando lugar a la molécula del colágeno maduro. A continuación, estas moléculas se unen en fibrillas de colágeno.

** Un residuo es un aminoácido que se ha incorporado a una cadena polipeptídica.*

Intrones y exones

La estructura de intrón-exón de los genes, descubierta en 1977, es uno de los atributos que distingue los eucariotas de los procariotas. Los intrones constituyen la mayor parte de la mayoría de los genes eucariotas. Como se ha comentado antes, los intrones se separan del mRNA antes de que deje el núcleo y esta separación debe realizarse con un control preciso. Las enzimas que llevan a cabo el corte y el empalme son dirigidas a los lugares correspondientes mediante las secuencias de DNA conocidas como **secuencias consenso** (así denominadas porque son comunes a todos los organismos eucariotas), que son adyacentes a cada exón.

Puesto que la mayoría de los genes eucariotas están compuestos principalmente de intrones, es natural preguntarse si

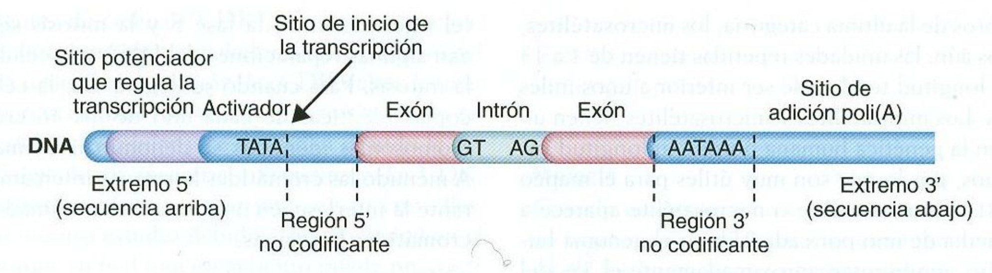


FIGURA 2-14
Detalles de la estructura génica, que muestran secuencias activadoras y de regulación (potenciadoras) en la región 5' del gen y un lugar de adición poli(A).

los intrones podrían tener alguna función. De momento, en gran parte es material para especulación. Una hipótesis interesante es que los intrones, a través de alargar a los genes, fomentan la reorganización de los genes cuando los cromosomas homólogos intercambian material durante la meiosis (v. el comentario posterior). También se ha propuesto que los intrones evolucionaron con el fin de modificar la cantidad de tiempo necesaria para la replicación y la transcripción del DNA.

> La estructura intrón-exón es un rasgo clave de la mayoría de los genes eucariotas. La función de los intrones, si la tienen, se desconoce en este momento.

Sorprendentemente, algunos intrones contienen genes transcritos al parecer no relacionados con el gen que contiene los intrones. Por ejemplo, los intrones del gen de la neurofibromatosis humana de tipo 1 (NF1) contienen tres genes que se transcriben en la dirección contraria que el gen de la NF1. Estos genes parecen no tener ninguna relación funcional con el gen de la NF1. Se han hallado insertos génicos similares en el gen del factor VIII (*F8*) del cromosoma X humano.

Tipos de DNA

Aunque en genética se pone énfasis sobre todo en el DNA que codifica las proteínas, en realidad sólo 34 millones (1%) de los 3.000 millones de pares de nucleótidos del genoma humano desempeñan este papel. Otros 21 millones de nucleótidos se transcriben en mRNA que no se traduce en proteínas. La mayoría de nuestro material genético no tiene una función conocida. Para comprender mejor la naturaleza de todos los tipos de DNA, analizamos brevemente las diversas categorías en que se clasifica (fig. 2-15).

La primera y más importante clase de DNA se denomina **DNA de copia única**. Como su nombre indica, las secuencias de DNA de copia única sólo se ven una vez (o posiblemente pocas veces) en el genoma. El DNA de copia única representa aproximadamente el 45% del genoma e incluye los genes que codifican proteínas. Sin embargo, el DNA que codifica proteínas sólo representa una pequeña fracción del DNA de copia única, la mayor parte del cual se encuentra en intrones o en secuencias de DNA situadas entre los genes.

El 55% restante del genoma consiste en **DNA repetitivo**, secuencias que se repiten una y otra vez en el genoma, con frecuencia miles de veces. Hay dos grandes clases de DNA repetitivo: **DNA repetitivo disperso** y **DNA satélite**. Las repeticiones satélites se agrupan en determinadas localizaciones cromosómicas, donde se dan en tándem (esto es, el inicio de una repetición está inmediatamente adyacente al final de otra). Las repeticiones dispersas, tal como indica su nombre, tienden a estar dispersas individualmente por todo el genoma; no aparecen en tándem.

Se emplea el término *satélite* porque estas secuencias, debido a su composición, pueden separarse con facilidad mediante centrifugación en un gradiente de densidad de cloruro de cesio. El DNA aparece como satélite, separado del otro DNA del gradiente. No debe confundirse este término con los satélites que pueden observarse microscópicamente en ciertos cromosomas (v. cap. 6). El DNA satélite representa aproximadamente el 10% del genoma y puede subdividirse en varias categorías. El DNA satélite α se observa en repeticiones en tándem de una secuencia de 171 pb que puede extenderse varios millones de pares de bases o más. Este tipo de DNA satélite se halla cerca de los centrómeros de los cromosomas. Los **minisatélites** son bloques de repeticiones en tándem (con una longitud de entre 14 y 500 pb cada uno) cuya longitud total es mucho más pequeña, normalmente de unos miles de pares de

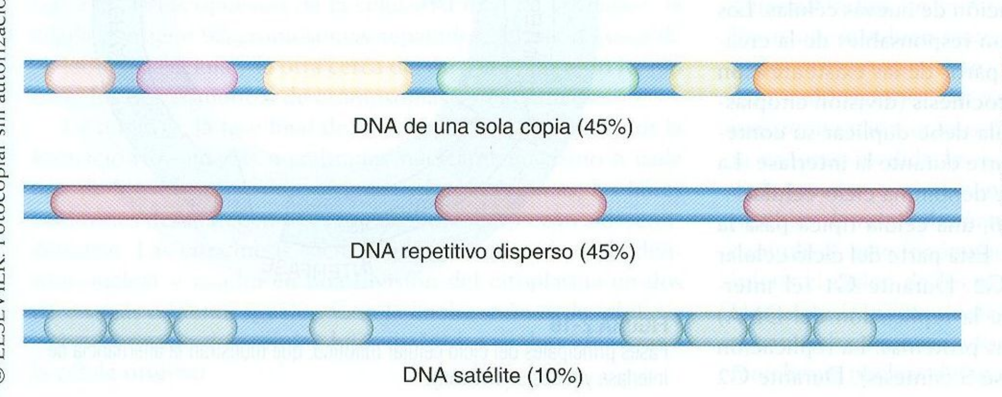


FIGURA 2-15
Las secuencias de DNA de copia única son únicas y se encuentran dispersas por todo el genoma. Las secuencias de DNA satélite son elementos repetitivos que aparecen agrupados. Las repeticiones dispersas son similares entre sí pero no se agrupan.

bases. Los miembros de la última categoría, los **microsatélites**, son más pequeños aún: las unidades repetidas tienen de 1 a 13 pb de largo, y la longitud total suele ser inferior a unos miles de pares de bases. Los minisatélites y microsatélites tienen un interés especial en la genética humana porque su longitud varía entre individuos, por lo que son muy útiles para el mapeo génico (v. cap. 8). Un minisatélite o microsatélite aparece a una frecuencia media de uno por cada 2 kb en el genoma humano; en conjunto, representan aproximadamente el 3% del genoma.

El DNA repetitivo disperso compone alrededor del 45% del genoma; estas repeticiones se encuadran en varias categorías principales. Las dos categorías más frecuentes son los elementos dispersos cortos (**SINE**) y los elementos dispersos largos (**LINE**). El tamaño de los SINE individuales oscila entre 90 y 500 pb, y los LINE individuales pueden alcanzar las 7.000 pb. Uno de los tipos más importantes de SINE es la repetición *Alu*. Las unidades repetidas *Alu*, de alrededor de 300 pb de longitud, contienen una secuencia de DNA que puede cortarse con la enzima de restricción *Alu* (en el cap. 3 se analiza con más detalle). Las repeticiones de *Alu* son una **familia** de genes, lo que significa que todas tienen secuencias de DNA muy similares. Hay aproximadamente un millón de repeticiones de *Alu* dispersas por todo el genoma; así, constituyen en torno al 10% de todo el DNA humano. Un rasgo notable de las secuencias *Alu*, así como de algunos LINE, es que algunas pueden generar copias de sí mismas, que luego pueden insertarse en otras partes del genoma. A veces la inserción puede interrumpir un gen que codifica una proteína, provocando enfermedad genética (en el cap. 4 se comentan algunos ejemplos).

> Hay varios tipos principales de DNA, incluyendo el DNA de copia única, el DNA satélite y el DNA repetitivo disperso. Las dos últimas categorías son clases de secuencias de DNA repetidas. Menos del 5% de DNA humano codifica proteínas.

CICLO CELULAR

Durante su desarrollo, cada humano progresa desde un **cigoto** unicelular (un óvulo fertilizado por un espermatozoide) hasta un organismo maravillosamente complejo que contiene unos 100 billones de células individuales (10^{14}). Pocas células duran la vida entera de una persona, por lo que hay que generar otras para reemplazar las que mueren. Ambos procesos —desarrollo y sustitución— requieren la fabricación de nuevas células. Los procesos de división celular que son responsables de la creación de nuevas células diploides a partir de las existentes son la **mitosis** (división nuclear) y la **citocinesis** (división citoplásmica). Antes de dividirse, una célula debe duplicar su contenido, incluyendo el DNA; esto ocurre durante la **interfase**. La alternancia de mitosis e interfase se denomina **ciclo celular**.

Tal como muestra la figura 2-16, una célula típica pasa la mayor parte de su vida en interfase. Esta parte del ciclo celular se divide en tres fases: **G1**, **S** y **G2**. Durante **G1** (el intervalo entre la mitosis y el inicio de la replicación del DNA) tiene lugar la síntesis del RNA y las proteínas. La replicación del DNA se produce durante la fase S (síntesis). Durante G2 (el intervalo entre la fase S y la mitosis siguiente) se realizan algunas reparaciones del DNA y la célula se prepara para la mitosis. Para cuando se llega a G2, la célula contiene dos copias idénticas de cada uno de los 46 cromosomas. Estos cromosomas idénticos se denominan **cromátides hermanas**. A menudo las cromátides hermanas intercambian material durante la interfase, en un proceso denominado **intercambio de cromátides hermanas**.

> El ciclo celular consiste en la alternancia de división celular (mitosis y citocinesis) e interfase. La replicación del DNA y la síntesis de proteínas tienen lugar durante la interfase.

La longitud del ciclo celular varía considerablemente de un tipo celular a otro. En células de división rápida como las del tejido epitelial (presentes, p. ej., en el revestimiento de los intestinos y en los pulmones), el ciclo puede completarse en menos de diez horas. Otras células, como las del hígado, pueden dividirse sólo una vez al año. Algunos tipos celulares, como las células musculares esqueléticas y las neuronas, pierden en gran parte su capacidad de dividirse y replicarse en los adultos. Aunque todas las etapas del ciclo celular tienen alguna variación de longitud, la mayor parte se debe a las diferencias en la longitud de la fase G1. Cuando las células dejan de dividirse durante un largo período, suele decirse que están en fase G0.

Las células se dividen en respuesta a importantes estímulos internos y externos. Antes de que la célula entre en mitosis, por ejemplo, la replicación del DNA debe ser exacta y completa y la célula debe haber alcanzado un tamaño adecuado. La célula debe responder a estímulos extracelulares que requieren mayores o menores velocidades de división. En esta regulación intervienen complejas interacciones moleculares. Entre las moléculas implicadas más importantes están las

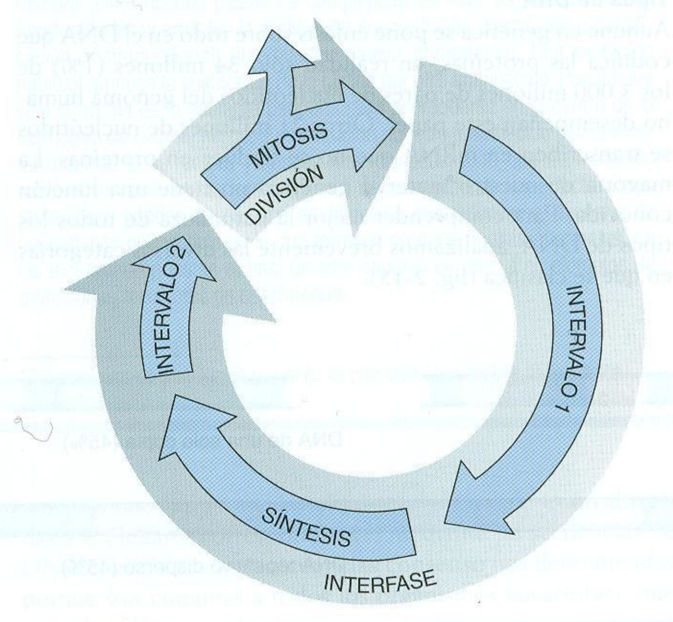


FIGURA 2-16
Fases principales del ciclo celular mitótico, que muestran la alternancia de interfase y mitosis (división).

cinasas dependientes de ciclinas (CDK), una familia de cinasas que fosforilan otras proteínas reguladoras en fases clave del ciclo celular. Para realizar esta función, las CDK deben formar complejos con varias **ciclinas**, proteínas que se sintetizan en fases específicas del ciclo celular y se degradan cuando la acción de las CDK deja de ser necesaria. Las ciclinas y las CDK, así como las numerosas proteínas que interactúan con ellas, son objeto de un intenso estudio debido a su papel vital en el ciclo celular y porque su mal funcionamiento puede provocar cáncer (v. cap. 11).

La longitud del ciclo celular varía en los distintos tipos de células. Son fundamentales para la regulación del ciclo celular las CDK, que fosforilan otras proteínas, y las ciclinas, que forman complejos con las CDK. La regulación defectuosa del ciclo celular puede provocar cáncer.

Mitosis

Aunque la mitosis sólo suele requerir una o dos horas para completarse, en esta parte del ciclo celular intervienen muchos procesos críticos y complejos. La mitosis se divide en varias fases (fig. 2-17). Durante la **profase**, la primera fase mitótica, los cromosomas se hacen visibles a la luz del microscopio al condensarse y enrollarse (los cromosomas no son claramente visibles durante la interfase). Las dos cromátides hermanas de cada cromosoma se encuentran juntas, unidas en un punto denominado **centrómero**. La membrana nuclear, que rodea el núcleo, desaparece durante esta fase. Empiezan a formarse las **fibras fusiformes**, que irradian desde dos **centríolos** situados a ambos lados de la célula. Las fibras fusiformes se unen a los centrómeros de cada cromosoma y arrastran las dos cromátides hermanas en direcciones opuestas.

Los cromosomas alcanzan su estado de condensación máxima durante la **metafase**, la fase siguiente de la mitosis. Al estar tan condensados, son más fáciles de visualizar al microscopio durante esta fase. Por esta razón, el diagnóstico clínico de los trastornos cromosómicos normalmente se basa en cromosomas en metafase. Durante la metafase, las fibras fusiformes empiezan a contraerse y a arrastrar los centrómeros fuera de los cromosomas, que ahora están dispuestos a lo largo del huso (el **plano ecuatorial** de la célula).

Durante la **anafase**, la siguiente fase mitótica, el centrómero de cada cromosoma se parte en dos, lo que permite la separación de las cromátides hermanas. Entonces las fibras fusiformes, con el centrómero primero, arrastran las cromátides hacia los lados opuestos de la célula. Al final de la anafase, la célula contiene 92 cromosomas separados, la mitad cerca de un lado de la célula y la otra cerca del otro lado. Si todo ha ido bien, los dos conjuntos de cromosomas son idénticos.

La **telofase**, la fase final de la mitosis, se caracteriza por la formación de nuevas membranas nucleares en torno a cada uno de los dos grupos de 46 cromosomas. Además, las fibras fusiformes desaparecen y los cromosomas empiezan a descondensarse. Las citocinesis suele producirse después de la división nuclear y resulta en una división del citoplasma en dos partes más o menos iguales. Con la finalización de la telofase, se han formado dos **células hijas** diploides, ambas idénticas a la célula original.

La mitosis es el proceso mediante el cual se forman dos células hijas diploides idénticas a partir de una única célula diploide.

Meiosis

Cuando un óvulo y un espermatozoide se unen para formar un cigoto, sus cromosomas se combinan en una única célula. Al ser los humanos organismos diploides, debe haber un mecanismo para reducir el número de cromosomas de los gametos para el estado haploide. De lo contrario, el cigoto tendría 92 cromosomas, en lugar de los 46 normales. El mecanismo principal por el que se forman gametos haploides a partir de células precursoras diploides es la meiosis.

Durante la meiosis se producen dos divisiones celulares. Cada división meiótica se ha dividido en dos fases con los mismos nombres que los de la mitosis, aunque los procesos implicados en algunas de ellas son bastante distintos (fig. 2-18). Durante la meiosis I, a menudo denominada **fase de reducción división**, se forman dos células haploides a partir de una célula diploide. Estas células diploides son los **ovogonias** en las mujeres y los **espermatogonias** en los varones. Después de la meiosis I tiene lugar una segunda meiosis, la **división ecuacional**, durante la cual se replica cada célula haploide.

La primera fase del ciclo celular meiótico es la **interfase I**, durante la cual tienen lugar procesos importantes como la replicación del DNA cromosómico. La segunda fase de la meiosis I, la **profase I**, es bastante compleja e incluye muchos de los principales acontecimientos que distinguen la meiosis de la mitosis. La profase I empieza cuando las hebras de cromatina se enrollan y condensan, lo que las vuelve visibles en forma de cromosomas. Durante el proceso de **sinapsis**, los cromosomas homólogos se emparejan, lado a lado, perfectamente alineados (en los varones, los cromosomas X e Y, al ser los menos homólogos, se alinean extremo con extremo). Este emparejamiento de cromosomas homólogos constituye una parte importante del ciclo celular que no se da en la mitosis. Según avanza la profase I, se entrelazan las cromátides de los dos cromosomas. Cada par de cromosomas homólogos entrelazados es **bivalente** (dos cromosomas en la unidad) o **tétrada** (cuatro cromosomas en la unidad).

Un segundo rasgo clave de la profase I es la formación de **quiasmas**, estructuras en forma de cruz que señalan las uniones entre los cromosomas homólogos (fig. 2-19). Cada quiasma indica un punto en el que los cromosomas homólogos intercambian material genético. Este proceso, denominado **entrecruzamiento**, produce cromosomas que consisten en combinaciones de partes del cromosoma original. Esta reestructuración cromosómica es importante porque aumenta en gran medida las combinaciones posibles de genes de cada gameto e incrementa así el número de combinaciones posibles de rasgos humanos. Además, como se comenta en el capítulo 8, este fenómeno tiene una importancia capital para inferir el orden de los genes en los cromosomas. Al final de la profase I, los bivalentes empiezan a avanzar hacia el plano ecuatorial, comienza a formarse un huso en el citoplasma y la membrana nuclear desaparece.

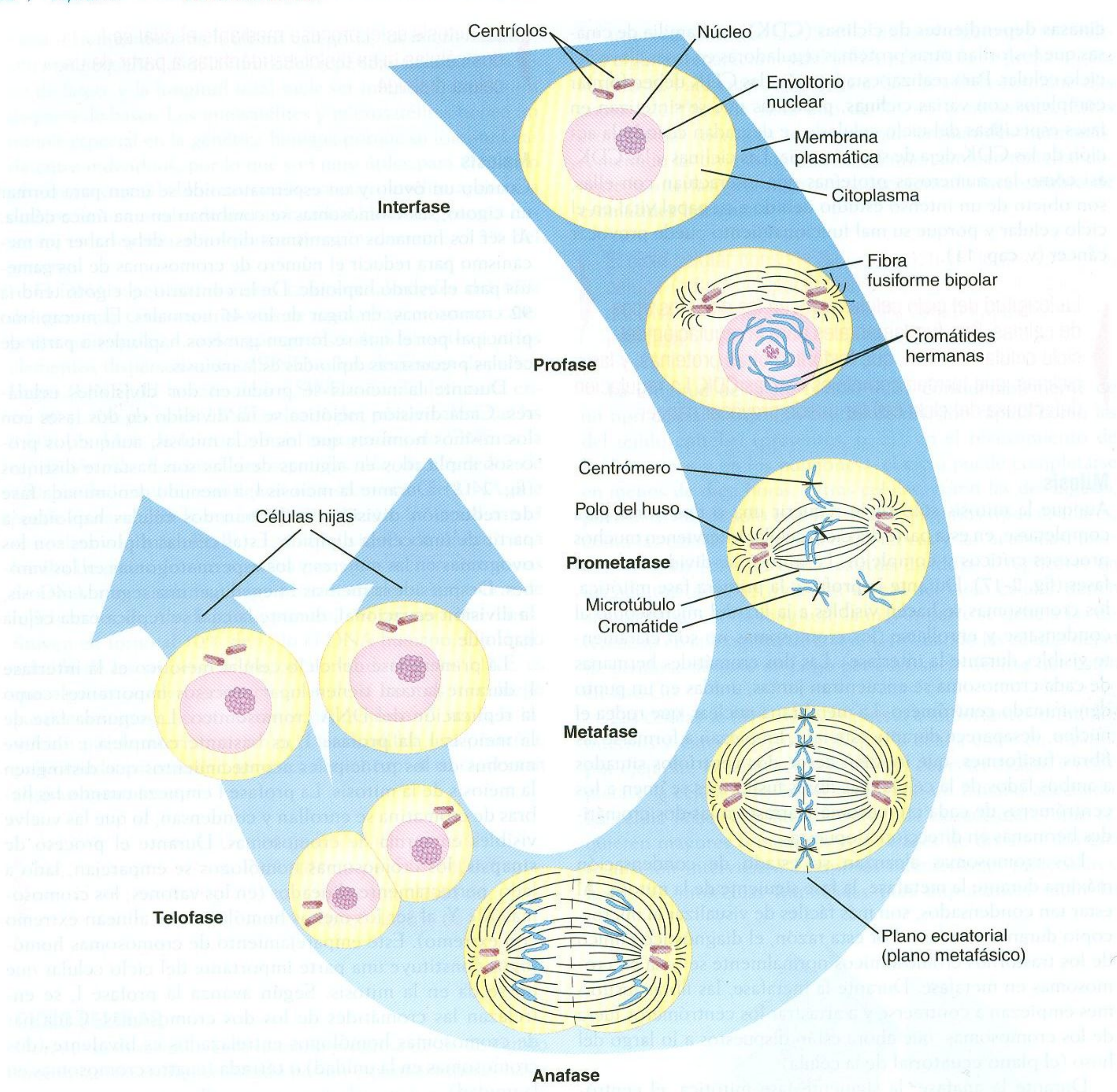


FIGURA 2-17
Etapas de la mitosis, durante las cuales se forman dos células diploides idénticas a partir de una célula diploide original.

La siguiente fase es la **metafase I**. Como en la metafase mitótica, esta etapa se caracteriza por la finalización de la formación del huso y el alineamiento de los bivalentes, que todavía están unidos a los quiasmas, en el plano ecuatorial. Los dos centrómeros de cada bivalente se encuentran ahora en los lados opuestos del plano ecuatorial.

Durante la **anafase I**, los quiasmas desaparecen y las fibras fusiformes arrastran los cromosomas homólogos hacia los polos opuestos de la célula. La característica principal de esta fase es que, a diferencia de la fase correspondiente de la mitosis, los centrómeros no se duplican ni dividen, de modo que sólo la mitad del número original de cromosomas migra hacia cada polo. Así, los cromosomas que migran hacia cada polo consisten en un miembro de cada par de autosomas y uno de los cromosomas sexuales.

La siguiente fase, la **telofase I**, empieza cuando los cromosomas llegan a los lados opuestos de la célula. Los cromosomas se desenrollan ligeramente y empieza a formarse una nueva membrana nuclear. Cada una de las dos células hijas contienen el número haploide de cromosomas y cada cromosoma tiene dos cromátides hermanas. En los humanos, la citocinesis también tiene lugar en esta fase. El citoplasma se divide en partes más o menos iguales entre las dos células hijas en los gametos formados en varones. En los que se forman en

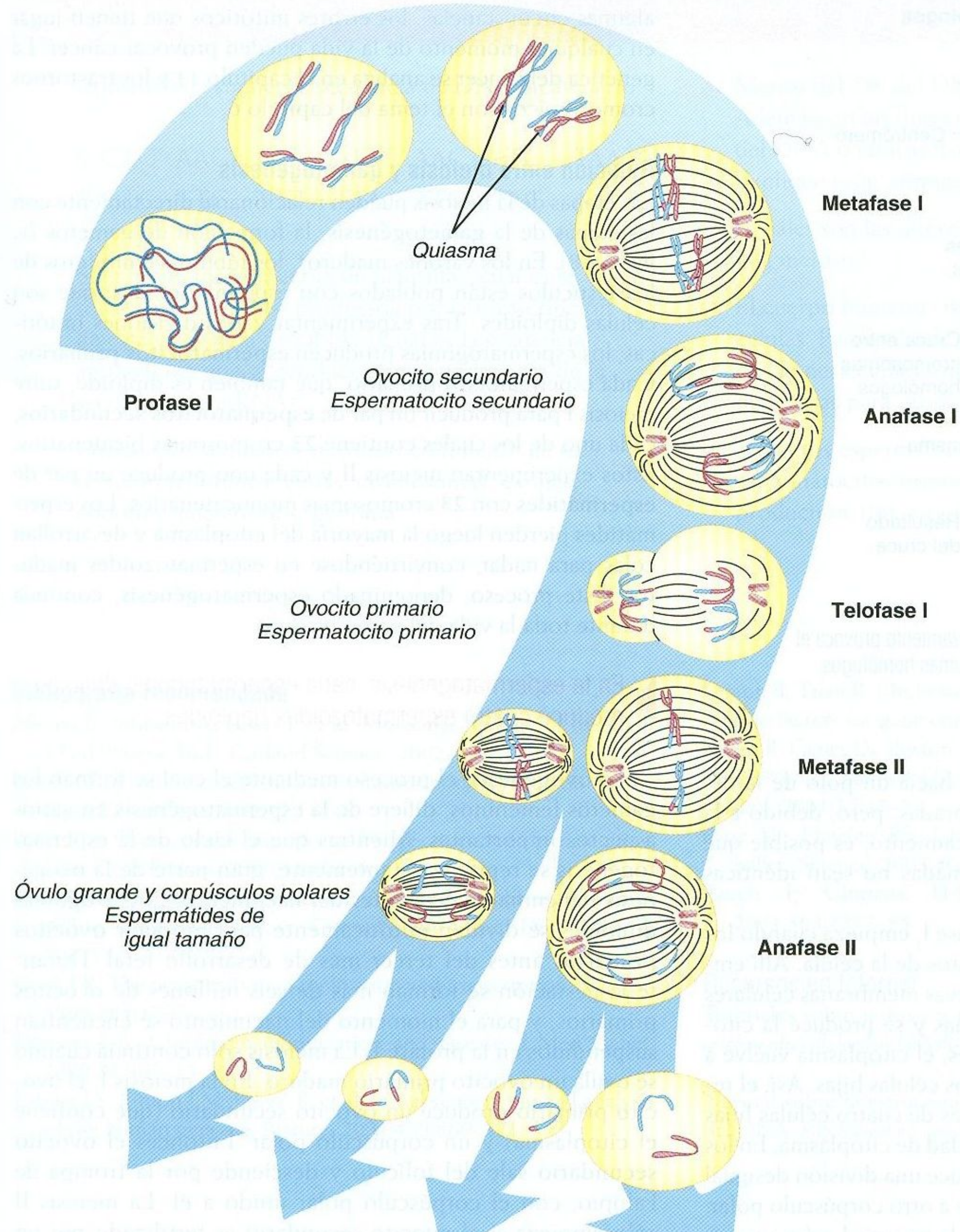


FIGURA 2-18
Etapas de la meiosis, durante la cual se forman gametos haploides a partir de una célula diploide. Por razones de brevedad, no se muestran la profase II ni la telofase II. Obsérvese la relación entre la meiosis y la espermatogénesis y la ovogénesis.

mujeres, casi todo el citoplasma va a parar a una célula hija que más tarde formará el óvulo. La otra célula hija se convierte en un **corpúsculo polar**, una pequeña célula no funcional que termina degenerando.

La meiosis I (reducción división) incluye una etapa denominada profase I en la que los cromosomas homólogos se alinean e intercambian material (entrecruzamiento). Durante la anafase I, los centrómeros no se duplican y se dividen. En consecuencia, sólo un miembro de cada par de cromosomas migra a cada célula hija.

La división ecuacional, la meiosis II, empieza entonces con la **interfase II**. Es una fase muy breve. La característica principal de la interfase II es que, a diferencia de la interfase I, no hay replicación del DNA. La **profase II**, la etapa siguiente, es bastante similar a la profase mitótica, excepto en que el núcleo celular contiene sólo el número haploide de cromosomas. Durante la profase II, los cromosomas se enrollan y engrosan, la membrana nuclear desaparece y se forman nuevas fibras fusiformes. Se sigue de la **metafase II**, durante la cual las fibras fusiformes arrastran los cromosomas, que se alinean en el plano ecuatorial.

Sigue entonces la **anafase II**. Esta etapa se parece a la anafase mitótica en que los centrómeros se dividen y cada

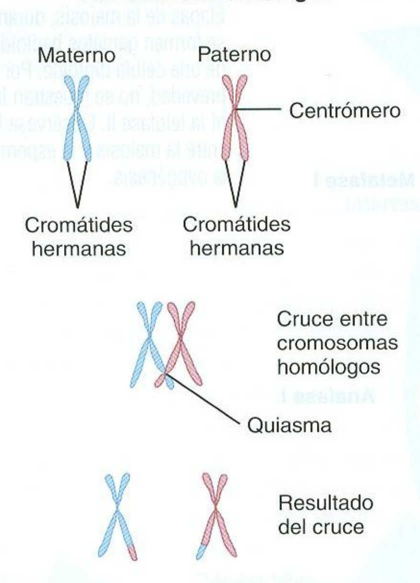


FIGURA 2-19
El proceso de formación de quiasma y entrecruzamiento provoca el intercambio de material genético entre cromosomas homólogos.

uno transporta una única cromátide hacia un polo de la célula. Ahora las cromátides están separadas, pero, debido a la formación de quiasma y al entrecruzamiento, es posible que las cromátides hermanas recién formadas no sean idénticas (v. fig. 2-18).

La **telofase II**, al igual que la telofase I, empieza cuando los cromosomas llegan a los polos opuestos de la célula. Allí empiezan a desenrollarse. Se forman nuevas membranas celulares en torno a cada grupo de cromosomas y se produce la citocinesis. En los gametos de los varones, el citoplasma vuelve a dividirse en partes iguales entre las dos células hijas. Así, el resultado final de la meiosis masculina es de cuatro células hijas funcionales, todas con la misma cantidad de citoplasma. En los gametos femeninos de nuevo se produce una división desigual del citoplasma que da lugar al óvulo y a otro corpúsculo polar. El corpúsculo polar formado durante la meiosis I sufre a veces una segunda división, por lo que, cuando finaliza la segunda fase de la meiosis, puede haber tres cuerpos polares.

> La meiosis es un proceso de división celular especializado en el que una célula diploide origina gametos haploides. Esto es posible gracias a la combinación de dos series de divisiones con sólo una serie de replicación del DNA.

La mayoría de los trastornos cromosómicos están causados por errores producidos durante la meiosis. Pueden crearse gametos que contienen cromosomas de menos o de más, o bien cromosomas con estructuras alteradas. Asimismo, los errores mitóticos que se dan en las primeras etapas de vida del embrión pueden afectar a suficientes células corporales como para producir una enfermedad clínicamente significativa. En algunas circunstancias, los errores mitóticos que tienen lugar en cualquier momento de la vida pueden provocar cáncer. La genética del cáncer se analiza en el capítulo 11 y los trastornos cromosómicos son el tema del capítulo 6.

Relación entre meiosis y gametogénesis

Las etapas de la meiosis pueden relacionarse directamente con las etapas de la **gametogénesis**, la formación de gametos (v. fig. 2-18). En los varones maduros, los túbulos seminíferos de los testículos están poblados con espermatogonias, que son células diploides. Tras experimentar varias divisiones mitóticas, los espermatogonias producen **espermatocitos primarios**. Cada espermatocito primario, que también es diploide, sufre meiosis I para producir un par de **espermatocitos secundarios**, cada uno de los cuales contiene 23 cromosomas bicatenarios. Éstos experimentan meiosis II y cada uno produce un par de **espermátides** con 23 cromosomas monocatenarios. Los espermátides pierden luego la mayoría del citoplasma y desarrollan colas para nadar, convirtiéndose en espermatozoides maduros. Este proceso, denominado **espermatogénesis**, continúa durante toda la vida del varón maduro.

> En la espermatogénesis, cada espermatogonia diploide produce cuatro espermatozoides haploides.

La **ovogénesis**, el proceso mediante el cual se forman los gametos femeninos, difiere de la espermatogénesis en varios aspectos importantes. Mientras que el ciclo de la espermatogénesis se repite constantemente, gran parte de la ovogénesis femenina finaliza antes del nacimiento. Los ovogonias diploides se dividen mitóticamente para producir **ovocitos primarios** antes del tercer mes de desarrollo fetal. Durante la gestación se forman más de seis millones de ovocitos primarios, y para el momento del nacimiento se encuentran suspendidos en la profase I. La meiosis sólo continúa cuando se ovula un ovocito primario maduro. En la meiosis I, el ovocito primario produce un ovocito secundario (que contiene el citoplasma) y un corpúsculo polar. Entonces el **ovocito secundario** sale del folículo y desciende por la trompa de Falopio, con el corpúsculo polar unido a él. La meiosis II sólo empieza si el ovocito secundario es fertilizado por un espermatozoide. En ese caso, se producen un **óvulo maduro** haploide, que contiene el citoplasma, y otro corpúsculo polar haploide. Los corpúsculos polares terminan desintegrándose. Aproximadamente una hora después de la fertilización, los núcleos del espermatozoide y del óvulo se fusionan formando un cigoto diploide. El cigoto inicia entonces su desarrollo hasta convertirse en embrión a través de una serie de divisiones mitóticas.

> En la ovogénesis, se producen meióticamente un óvulo haploide y tres corpúsculos polares haploides a partir de un ovogonio diploide. A diferencia de la espermatogénesis, que continúa durante toda la vida del varón maduro, la primera fase la ovogénesis finaliza antes del nacimiento de la mujer; entonces la ovogénesis se detiene hasta la ovulación.

Preguntas de estudio

1. Considere la siguiente secuencia de DNA bicatenario:

   5'-CAG AAG AAA ATT AAC ATG TAA-3'
   3'-GTC TTC TTT TAA TTG TAC ATT-5'

   Si la hebra inferior actúa de plantilla, ¿cuál es la secuencia de mRNA producida por la transcripción de esta secuencia de DNA? ¿Cuál es la secuencia aminoácida que se produce con la traducción de la secuencia de mRNA?

2. Ordene los siguientes términos en función de su relación jerárquica: genes, cromosomas, exones, codones, nucleótidos, genoma.

3. Menos del 5% del DN humano codifica proteínas. Además, en un tipo celular determinado sólo el 10% del DNA codificante codifica activamente proteínas. Explique estas afirmaciones.

4. ¿Cuáles son las diferencias principales entre la mitosis y la meiosis?

5. El cuerpo humano contiene aproximadamente 10^{14} células. Partiendo de un cigoto unicelular, ¿cuántas divisiones celulares mitóticas, de media, serían necesarias para producir este número de células?

6. ¿Cuántos espermatozoides maduros producirán 100 espermatocitos primarios? ¿Cuántos óvulos maduros producirán 100 ovocitos primarios?

Bibliografía recomendada

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell, 4.ª ed. Nueva York: Garland Science, 2002.

Berger SL. Histone modifications in transcriptional regulation. Curr Opin Genet Dev. 2002;12:142–8.

Byers PH. Osteogenesis imperfecta: Perspectives and opportunities. Curr Opin Pediatr. 2000;12:603–9.

Cho KS, Elizondo LI, Boerkoel CF. Advances in chromatin remodeling and human disease. Current Opin Genet Dev. 2004;14: 308–15.

Cook PR. The organization of replication and transcription. Science. 1999;284:1790–5.

Johnson CA. Chromatin modification and disease. J Med Genet. 2000;37:905–15.

Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature. 2001;409:860–921.

Lemon B, Tjian R. Orchestrated response: A symphony of transcription factors for gene control. Genes Dev. 2000;14:2551–69.

Lewin B. Genes IX. Boston: Jones and Bartlett, 2008.

Mitchison TJ, Salmon ED. Mitosis: A history of division. Nat Cell Biol. 2001;3:E17–21.

Page SL, Hawley RS. Chromosome choreography. The meiotic ballet. Science. 2003;301:785–9.

Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2004;363:1377–85.

Recursos en Internet

Tutoriales sobre mitosis y meiosis y animaciones. *http://www.biology.arizona.edu/cell_bio/cell_bio.html*

Tutorial sobre la estructura, replicación, transcripción y traducción del DNA. *http://www.ncc.gmu.edu/dna/*

Capítulo 3

VARIACIÓN GENÉTICA: SU ORIGEN Y DETECCIÓN

Los humanos poseen una cantidad sustancial de variación genética. Esto se refleja en rasgos como la altura, la presión arterial y el color de la piel. En el espectro de la variación genética se incluyen estados patológicos tales como la fibrosis quística o la neurofibromatosis tipo 1 (v. cap. 4). Este aspecto de la variación genética constituye el centro de la genética médica.

Toda la variación genética tiene su origen en el proceso denominado **mutación**, que se define como un cambio en la secuencia del DNA. Las mutaciones pueden afectar a las células de la **línea germinal** (células que producen gametos) o las células somáticas (todas las células que no son de la línea germinal). Las mutaciones de las células somáticas pueden provocar cáncer y, por tanto, tienen un interés especial. No obstante, este capítulo aborda principalmente las mutaciones de la línea germinal, porque pueden transmitirse de una generación a la siguiente.

Como consecuencia de las mutaciones, la secuencia de DNA de un gen puede diferir entre individuos. Las secuencias divergentes se denominan **alelos**. La ubicación de un gen en un cromosoma se llama **locus** (del término latino de «lugar»). Por ejemplo, podría decirse que una persona tiene un alelo determinado en el locus de la β-globina en el cromosoma 11. Si una persona tiene el mismo alelo en los dos miembros de un par de cromosomas, se dice que es un **homocigoto**. Si los alelos difieren en la secuencia de DNA, la persona es un **heterocigoto**. Los alelos que están presentes en un locus determinado constituyen el **genotipo** de la persona.

En genética humana, a menudo el término *mutación* se ha reservado a los cambios de la secuencia de DNA que causan enfermedades genéticas y, en consecuencia, son relativamente raros. Las variantes de la secuencia de DNA que son más frecuentes en las poblaciones (esto es, en las que dos alelos o más de un locus presentan frecuencias superiores al 1%) se denominan **polimórficas** («muchas formas»). Estos **loci** (plural de locus) se denominan **polimorfismos**, aunque hoy en día los alelos con una frecuencia inferior al 1% también suelen denominarse polimorfismos. Se sabe que muchos polimorfismos influyen en el riesgo de padecer enfermedades complejas y frecuentes como la diabetes y la cardiopatía (v. cap. 12), por lo que la distinción entre mutación y polimorfismo es cada vez más difusa.

Una de las importantes contribuciones de Gregor Mendel a la genética fue la demostración de que los efectos de un alelo en un locus pueden ocultar los de otro alelo en el mismo locus. Realizó cruces entre plantas de guisantes homocigóticas para un alelo «alto» (esto es, con dos copias idénticas de un alelo que denominó *H*) y plantas homocigóticas para un alelo «corto» (con dos copias de un alelo denominado *h*). Este cruce, que sólo puede producir descendencia heterocigótica (*Hh*), se ilustra en el **cuadro de Punnett** que aparece en la figura 3-1. Mendel observó que la descendencia de estos cruces, a pesar de ser heterocigótica, eran todas altas. Esto se debe a que el alelo *H* es **dominante** y el alelo *h* es **recesivo**. (Convencionalmente, el alelo dominante va en mayúsculas y el alelo recesivo en minúsculas.) El término *recesivo* viene de una raíz latina que significa «ocultar». Es una buena descripción del comportamiento de los alelos recesivos: en los heterocigotos, las consecuencias de un alelo recesivo están ocultas. Un alelo dominante ejerce su efecto tanto en el homocigoto (*HH*) como en el heterocigoto (*Hh*), mientras que la presencia del alelo recesivo sólo se detecta cuando aparece en forma homocigótica (*hh*). Así, sólo es posible crear plantas de guisante cortas cruzando plantas progenitoras que tengan al menos un alelo *h* cada una. Un ejemplo es un cruce de heterocigoto × heterocigoto, como el de la figura 3-2.

En este capítulo examinamos la mutación como fuente de variación genética. Analizamos los tipos de mutación, las causas y consecuencias de ésta y los procedimientos bioquímicos y moleculares que se utilizan actualmente para detectar la variación genética en las poblaciones humanas.

Progenitor (columnas) / Progenitor (filas)

	h	h
H	Hh	Hh
H	Hh	Hh

FIGURA 3-1
Cuadro de Punnett que ilustra un cruce entre progenitores homocigotos *HH* y *hh*.

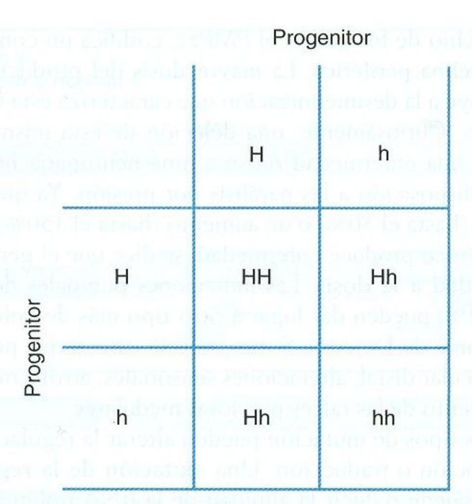


FIGURA 3-2
Cuadro de Punnett que ilustra un cruce entre dos heterocigotos *Hh*.

MUTACIÓN: LA FUENTE DE LA VARIACIÓN GENÉTICA

Tipos de mutación

Algunas mutaciones consisten en una alteración del número o la estructura de los cromosomas en una célula. Estas anomalías cromosómicas mayores pueden observarse al microscopio y se comentan en el capítulo 6. Aquí nos centraremos en las mutaciones que sólo afectan a genes únicos y no pueden observarse al microscopio. La mayor parte del capítulo trata de las mutaciones que tienen lugar en el DNA codificante o en las secuencias reguladoras, porque normalmente las mutaciones que se producen en otras partes del genoma no tienen consecuencias clínicas.

Un tipo importante de **mutación de un único gen** es la **sustitución de pares de bases**, en la que un par de bases sustituye a otro*.

Esto puede provocar un cambio en la secuencia de aminoácidos. Sin embargo, dada la redundancia del código genético, muchas de estas mutaciones no alteran la secuencia de aminoácidos y, por tanto, no tienen consecuencias. Son las denominadas **sustituciones silenciosas**. Las sustituciones de pares de bases que alteran los aminoácidos constan de dos tipos básicos: mutaciones de **cambio de sentido** o **de sentido erróneo** (**missense**, en inglés), que producen un cambio en un único aminoácido, y mutaciones **finalizadoras** o **mutaciones sin sentido** (**nonsense**, en inglés), que dan lugar a uno de los tres codones de stop (UAA, UAG o UGA) en el RNA mensajero (mRNA) (fig. 3-3). Puesto que los codones de stop finalizan la traducción del mRNA, las mutaciones finalizadoras provocan la terminación prematura de la cadena de polipéptidos. A la inversa, si un codón de stop sufre una alteración y pasa a codificar un aminoácido, puede dar lugar a un polipéptido anormalmente alargado. Las alteraciones de las secuencias de aminoácidos pueden tener profundas consecuencias y muchas de las enfermedades genéticas serias que se describen posteriormente son consecuencia de este tipo de alteraciones.

*En la genética molecular, las sustituciones de pares de bases también se denominan **mutaciones puntuales**. No obstante, «mutación puntual» se utilizaba en la genética clásica en referencia a cualquier mutación demasiado pequeña para que pudiera observarse al microscopio.

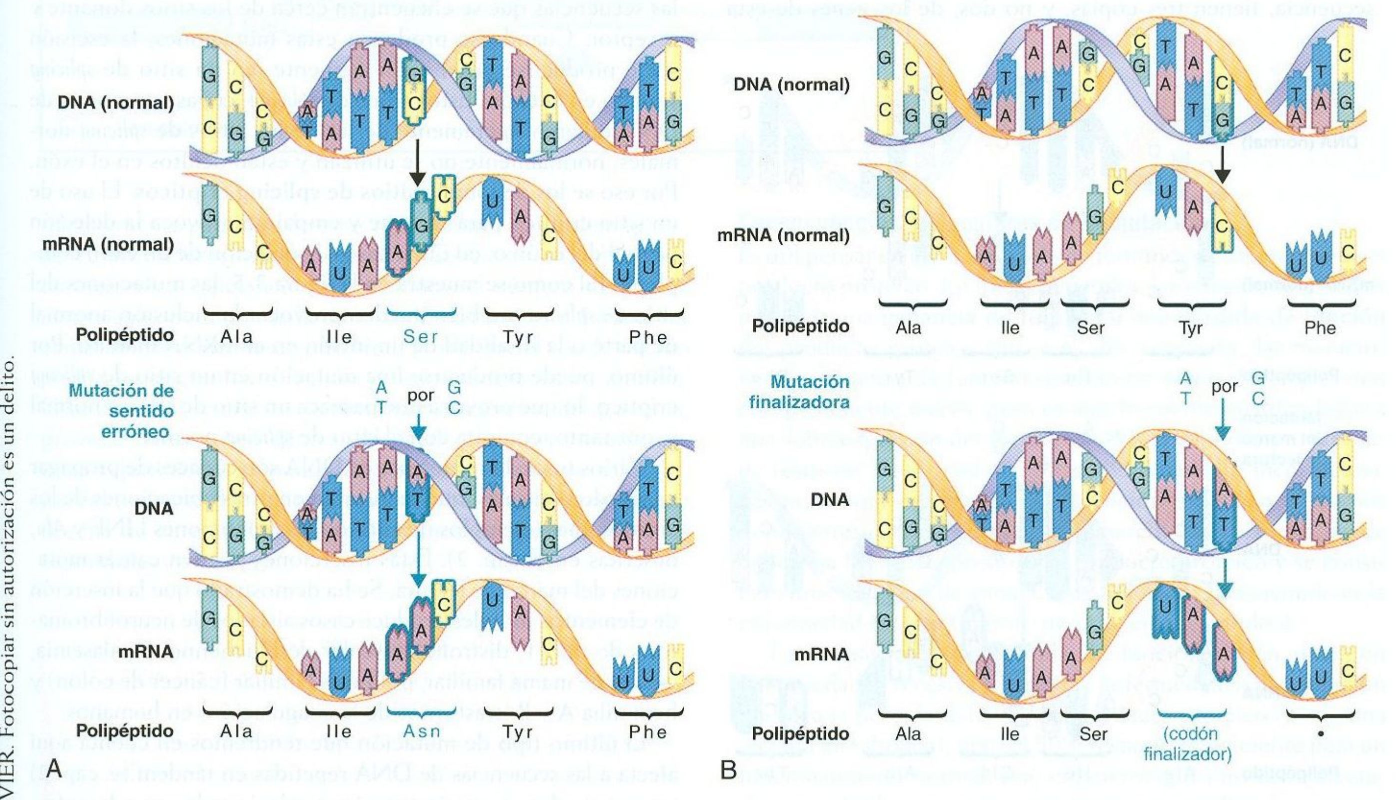


FIGURA 3-3
Sustitución de pares de bases. Las mutaciones con cambio de sentido o de sentido erróneo (missense) **(A)** producen un único cambio de aminoácidos, mientras que las mutaciones finalizadoras o sin sentido (nonsense) **(B)** producen un codón finalizador en el mRNA. Los codones finalizadores ponen fin a la traducción del polipéptido.

Un segundo tipo importante de mutación consiste en **deleciones** o **inserciones** de uno o más pares de bases. Estas mutaciones, que pueden dar lugar a aminoácidos adicionales o ausentes en una proteína, suelen ser perjudiciales. Un ejemplo de este tipo de mutación es la deleción de tres pares de bases presente en la mayoría de las personas con fibrosis quística (v. cap. 4). Las deleciones e inserciones tienden a ser especialmente perjudiciales cuando el número de pares de bases ausentes o adicionales no es un múltiplo de tres. Puesto que los codones consisten en grupos de tres pares de bases, estas inserciones o deleciones pueden alterar todos los codones posteriores. Son las **mutaciones del marco de lectura** (fig. 3-4). Por ejemplo, la inserción de una única base (una A en el segundo codón) convierte una secuencia de DNA que se lee como 5'-ACT GAT TGC GTT-3' en 5'-ACT GAA TTG CGT-3'. Así, la secuencia de aminoácidos Thr-Asp-Cys-Val pasa a ser Thr-Glu-Leu-Arg. Con frecuencia, una mutación del marco de lectura produce un codón de stop después de la inserción o deleción, lo que desemboca en un polipéptido truncado.

A una escala más amplia, las **duplicaciones** de genes completos también pueden provocar enfermedad genética. Un buen ejemplo de ello es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Este trastorno, llamado así por los tres médicos que lo describieron hace más de un siglo, es una enfermedad del sistema nervioso periférico que causa la atrofia progresiva de los músculos de las extremidades distales. Afecta aproximadamente a una de cada 2.500 personas y adopta varias formas diferentes. Aproximadamente el 70% de los pacientes que presentan la forma más habitual (tipo 1A) muestran una duplicación de 1,5 millones de pares de bases en una copia del cromosoma 17. En consecuencia, tienen tres copias, y no dos, de los genes de esta región. Uno de los genes, el *PMP22*, codifica un componente de la mielina periférica. La mayor dosis del producto génico contribuye a la desmielinización que caracteriza esta forma del trastorno. Curiosamente, una deleción de esta misma región produce una enfermedad distinta, una neuropatía hereditaria con predisposición a las parálisis por presión. Ya que una reducción (hasta el 50%) o un aumento (hasta el 150%) del producto génico produce enfermedad, se dice que el gen muestra **sensibilidad a la dosis**. Las mutaciones puntuales del propio gen *PMP22* pueden dar lugar a otro tipo más de enfermedad: el síndrome de Dejerine-Sottas, que se caracteriza por debilidad muscular distal, alteraciones sensoriales, atrofia muscular y alargamiento de las raíces nerviosas medulares.

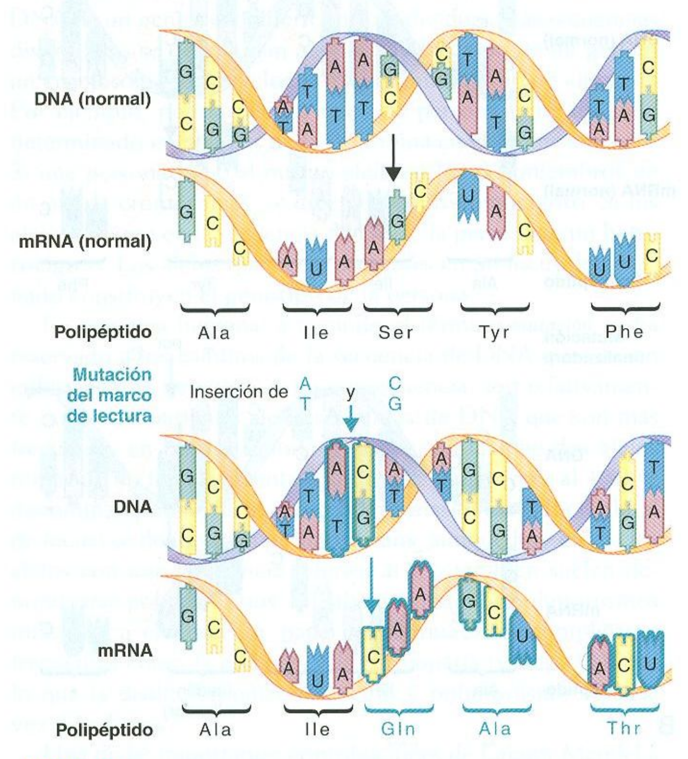


FIGURA 3-4
Las mutaciones del marco de lectura tienen su origen en la deleción de un número de bases que no es múltiplo de tres. Esto altera la totalidad de los codones posteriores al punto de la inserción o deleción.

Otros tipos de mutación pueden alterar la regulación de la transcripción o traducción. Una **mutación de la región promotora** puede reducir la afinidad de la RNA polimerasa para un promotor, lo que con frecuencia resulta en una producción reducida de mRNA y, por consiguiente, en una menor producción de una proteína. Las mutaciones de los genes de los factores de transcripción o las secuencias potenciadoras pueden tener efectos similares.

Las mutaciones también pueden interferir en el proceso de corte y empalme (*splicing*) de los intrones cuando se forma mRNA maduro a partir del transcrito de mRNA primario. Las **mutaciones del sitio de splicing**, las que se producen en los límites intrón-exón, alteran la señal necesaria para la escisión correcta de un intrón. Las mutaciones del sitio de *splicing* pueden darse en la secuencia GT que define el sitio de *splicing* 5' (el **sitio donante**) o en la secuencia AG que define el sitio de *splicing* 3' (el **sitio receptor**). También pueden tener lugar en las secuencias que se encuentran cerca de los sitios donante y receptor. Cuando se producen estas mutaciones, la escisión suele producirse en el exón siguiente, en un sitio de *splicing* situado en el exón. Estos sitios de *splicing*, cuyas secuencias de DNA difieren ligeramente de las de los sitios de *splicing* normales, normalmente no se utilizan y están ocultos en el exón. Por eso se los denomina **sitios de splicing crípticos**. El uso de un sitio críptico para el corte y empalme provoca la deleción parcial del exón o, en otros casos, la deleción de un exón completo. Tal como se muestra en la figura 3-5, las mutaciones del sitio de *splicing* también pueden provocar la inclusión anormal de parte o la totalidad de un intrón en el mRNA maduro. Por último, puede producirse una mutación en un sitio de *splicing* críptico, lo que provoca que parezca un sitio de *splicing* normal y, por tanto, compita con el sitio de *splicing* normal.

Varios tipos de secuencias de DNA son capaces de propagar copias de sí mismas, que se insertan en otras ubicaciones de los cromosomas (ejemplos de ello son las repeticiones LINE y *Alu*, descritas en el cap. 2). Estas inserciones pueden causar mutaciones del marco de lectura. Se ha demostrado que la inserción de **elementos móviles** produce casos aislados de neurofibromatosis de tipo 1, distrofia muscular de Duchenne, β-talasemia, cáncer de mama familiar, poliposis familiar (cáncer de colon) y hemofilia A y B (trastornos de la coagulación) en humanos.

El último tipo de mutación que tendremos en cuenta aquí afecta a las secuencias de DNA repetidas en tándem (v. cap. 2) que se producen en ciertos genes relacionados con la enfermedad o sus proximidades. Las unidades repetidas suelen tener tres pares de bases de longitud, así que un ejemplo típico sería CAGCAGCAG. Una persona normal tiene un número

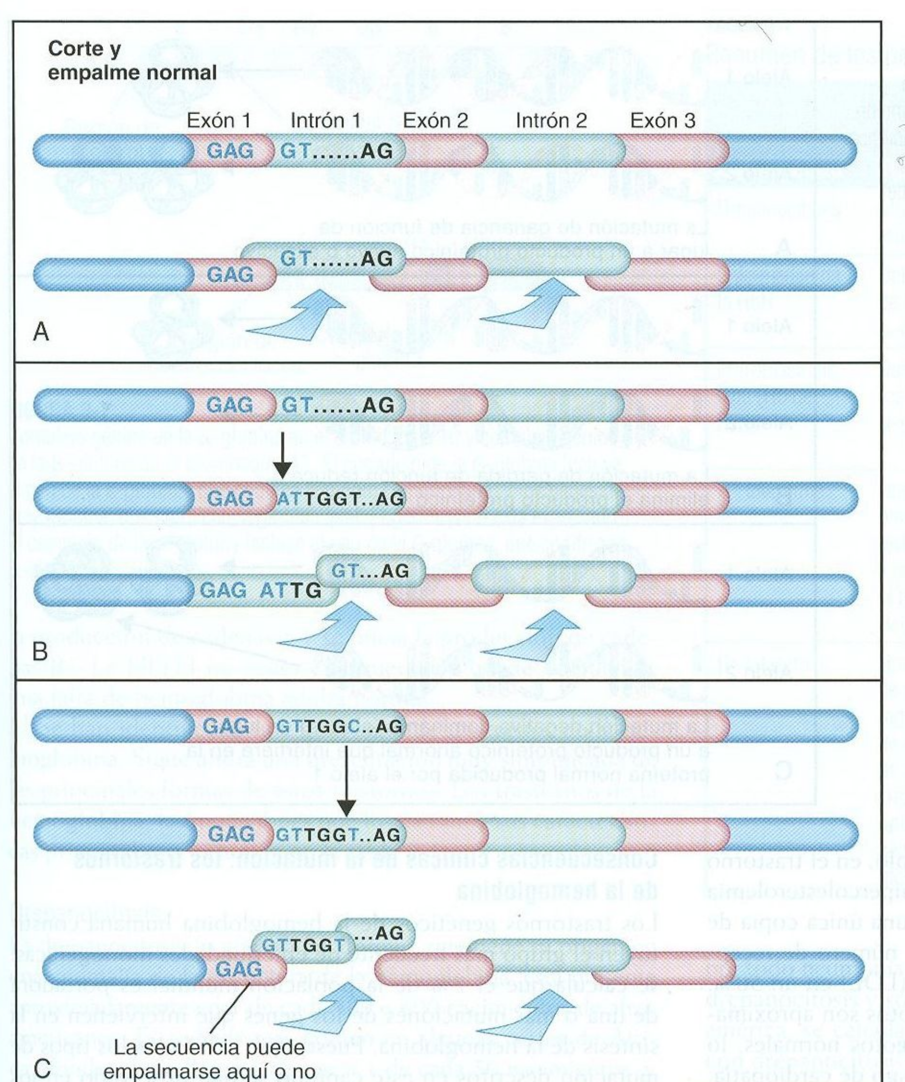


FIGURA 3-5
A, Proceso de corte y empalme *(splicing)* normal. **B,** Mutación del sitio de *splicing*. La secuencia donante, GT, es reemplazada por AT. Esto provoca un *splicing* incorrecto que deja parte del intrón en el transcrito de mRNA maduro. En otro ejemplo de mutación del sitio de *splicing* **(C)**, se crea un segundo sitio donante CG dentro del primer intrón, lo que da lugar a una combinación de productos de mRNA con *splicings* anormales y normales.

relativamente pequeño de estas repeticiones en tándem (p. ej., de 10 a 30 elementos consecutivos CAG) en una ubicación cromosómica específica. En ocasiones, el número de repeticiones aumenta durante la meiosis o posiblemente durante las etapas iniciales del desarrollo fetal, por lo que el recién nacido podría tener cientos o incluso miles repeticiones en tándem. Cuando esto ocurre en determinadas regiones del genoma, provoca enfermedad génica. Al igual que otras mutaciones, estas **repeticiones expandidas** pueden transmitirse a los hijos del paciente. En la actualidad se sabe que hay más de una decena de enfermedades genéticas causadas por repeticiones expandidas (v. cap. 4).

Las mutaciones son la causa última de la variación genética. Algunas mutaciones provocan enfermedad genética, pero la mayoría no tienen efectos físicos. Los principales tipos de mutación son las mutaciones de sentido erróneo, finalizadoras, del marco de lectura y del sitio de *splicing*. Las mutaciones también pueden tener su origen en la inserción aleatoria de elementos móviles y se sabe que algunas enfermedades genéticas están causadas por repeticiones expandidas.

Consecuencias moleculares de la mutación

Es útil pensar en las mutaciones en términos de sus efectos en el producto proteico. En líneas generales, las mutaciones pueden producir una **ganancia de función** o una **pérdida de función** del producto proteico (fig. 3-6). En ocasiones, las mutaciones de ganancia de función resultan en un producto proteico completamente nuevo, pero es más frecuente que den lugar a una sobreexpresión del producto o a una expresión inadecuada (esto es, en el tejido o la fase de desarrollo incorrectos). Las mutaciones de ganancia de función provocan trastornos dominantes. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth puede deberse a la sobreexpresión del producto proteico y se considera una mutación de ganancia de función. Otro ejemplo es la enfermedad de Huntington, descrita en el capítulo 4.

Las mutaciones de pérdida de función suelen darse en enfermedades recesivas. En estas enfermedades, la mutación provoca la pérdida del 50% del producto proteico (p. ej., una enzima metabólica), pero el 50% restante es suficiente para un funcionamiento normal. Así, el heterocigoto no se ve afectado, pero sí el homocigoto, que tiene poco producto proteico o ninguno. En algunos casos, sin embargo, el 50% del producto proteico del gen no basta para un funcionamiento normal (**haploinsuficiencia**) y puede aparecer un trastorno dominante.

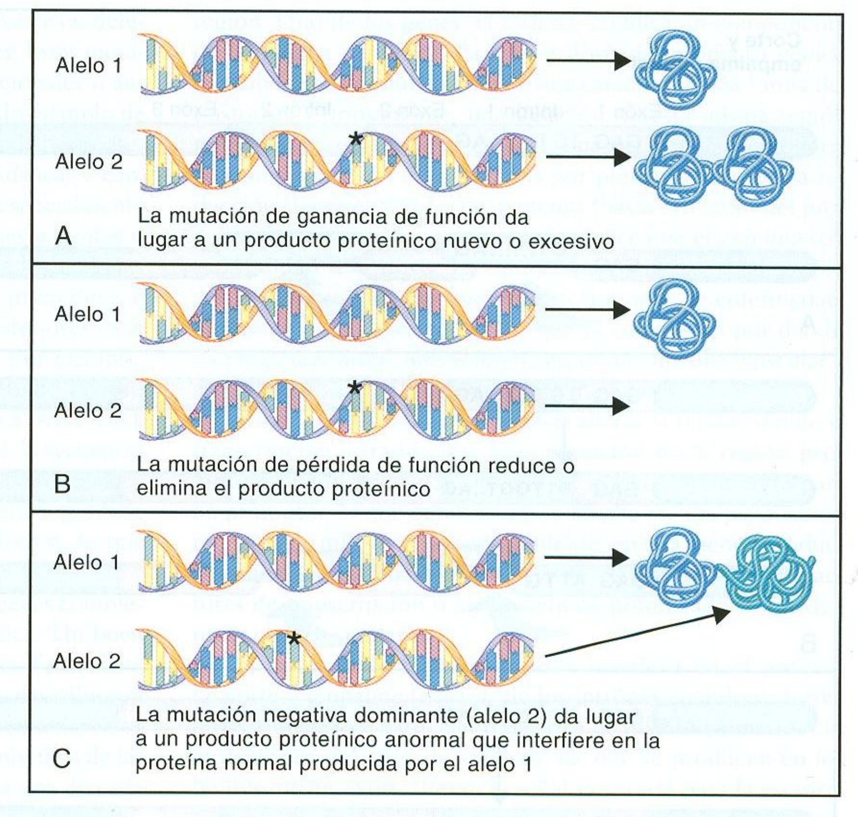


FIGURA 3-6
A, Las mutaciones de ganancia de función dan lugar a un nuevo producto proteico o a una mayor cantidad de producto proteico. **B,** Las mutaciones de pérdida de función reducen la cantidad de producto proteico. **C,** Las mutaciones negativas dominantes dan lugar a un producto proteico anormal que interfiere en el producto proteico normal del alelo normal de un heterocigoto.

La haploinsuficiencia se observa, por ejemplo, en el trastorno autosómico dominante conocido como hipercolesterolemia familiar (v. cap. 12). En esta enfermedad, una única copia de una mutación (heterocigosidad) reduce el número de receptores de la lipoproteína de baja densidad (LDL) en un 50%. Los valores de colesterol en los heterocigotos son aproximadamente el doble que los de los homocigotos normales, lo que provoca un aumento sustancial del riesgo de cardiopatía. Al igual que en la mayoría de los trastornos que implican haploinsuficiencia, la enfermedad es más grave en los homocigotos afectados (que tienen pocos receptores de LDL o ninguno) que en los heterocigotos.

Una mutación **negativa dominante** resulta en un producto proteico que no sólo no es funcional, sino que además inhibe la función de la proteína producida por el alelo normal en el heterocigoto. Normalmente, las mutaciones negativas dominantes están presentes en genes que codifican proteínas multiméricas (esto es, proteínas compuestas de dos subunidades o más). El colágeno de tipo I (v. cap. 2), que está compuesto de tres unidades helicoidales, es un ejemplo de este tipo de proteínas. Una hélice anormal creada por una única mutación puede combinarse con las otras hélices, deformándolas y produciendo una proteína de triple hélice seriamente comprometida.

Las mutaciones pueden producir una ganancia de función o una pérdida de función del producto proteico. Las mutaciones de ganancia de función están presentes a veces en enfermedades dominantes. La pérdida de función se observa en enfermedades recesivas y en enfermedades que implican haploinsuficiencia, en la que el 50% del producto génico es insuficiente para el funcionamiento normal. En las mutaciones negativas dominantes, el producto proteico anormal interfiere en el producto proteico normal.

Consecuencias clínicas de la mutación: los trastornos de la hemoglobina

Los trastornos genéticos de la hemoglobina humana constituyen el grupo más frecuente de enfermedades monogénicas: se calcula que el 7% de la población mundial es portadora de una o más mutaciones de los genes que intervienen en la síntesis de la hemoglobina. Puesto que casi todos los tipos de mutación descritos en este capítulo se han observado en los trastornos de la hemoglobina, éstos sirven de ilustración de las consecuencias clínicas de la mutación.

La molécula de la hemoglobina es un tetrámero compuesto por cuatro cadenas de polipéptidos, dos denominadas α y dos denominadas β. Las cadenas β están codificadas por un gen del cromosoma 11 y las cadenas α por dos genes del cromosoma 16 que son muy similares entre sí. Una persona normal tiene dos genes β normales y cuatro genes α normales (fig. 3-7). Habitualmente, la estricta regulación de estos genes garantiza la producción de cantidades aproximadamente iguales de cadenas α y β. Cada una de estas cadenas de **globina** está asociada a un grupo **hemo**, que contiene un átomo de hierro y se une al oxígeno. Esta propiedad permite a la hemoglobina realizar la función vital de transportar oxígeno en los eritrocitos (glóbulos rojos).

Los trastornos de la hemoglobina pueden clasificarse en dos grandes categorías: anomalías estructurales, en las que la molécula de la hemoglobina está alterada, y talasemias, un grupo de enfermedades en las que la cadena de globina α o β presenta una estructura normal pero está presente en cantidades reducidas. Otro trastorno, la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (HPFH; del inglés *hereditary persistance of fetal hemoglobin*), se da cuando la hemoglobina fetal, codificada por los genes de la α-globina y por dos genes de tipo β-globina denominados $^{A}\gamma$ y $^{C}\gamma$ (v. fig. 3-7), continúa produciéndose después del nacimiento (normalmente, en el nacimiento cesa

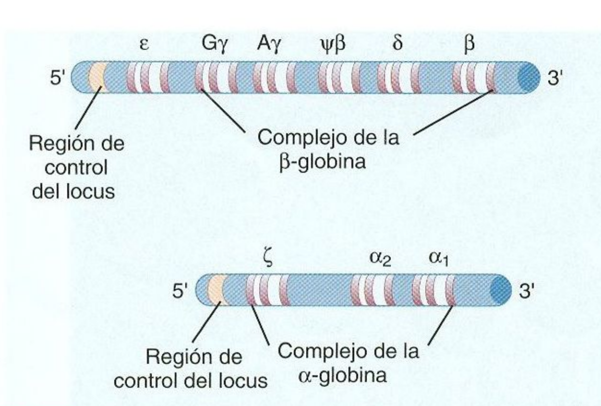


FIGURA 3-7
Complejo génico de la α-globina en el cromosoma 16 y complejo génico de la β-globina en el cromosoma 11. El complejo de la β-globina incluye el gen de la ε-globina, que codifica la globina embrionaria, y los genes de la γ-globina, que codifican la globina fetal. El gen Ψβ no está expresado. El complejo de la α-globina incluye el gen de la ζ-globina, que codifica la α-globina embrionaria.

la producción de cadenas γ y se inicia la producción de cadenas β). La HPFH no causa enfermedad y puede compensar una falta de hemoglobina adulta normal.

Se han identificado una gran serie de trastornos de la hemoglobina. Sigue ahora una presentación muy simplificada de las principales formas de estos trastornos. Los trastornos de la hemoglobina, las mutaciones que los causan y sus características principales se resumen en la tabla 3-1.

TABLA 3-1
Resumen de los principales trastornos de la hemoglobina

Enfermedad	Tipo de mutación	Características principales de la enfermedad
Drepanocitosis	Mutación de sentido erróneo de la β-globina	Anemia, infartos tisulares, infecciones
Enfermedad de la HbH	Deleción o anomalía de tres de los cuatro genes de la α-globina	Anemia de gravedad moderada, esplenomegalia
Eritroblastosis fetal (Hb de Bart)	Deleción o anomalía de los cuatro genes de la α-globina	Anemia o hipoxemia graves, insuficiencia cardíaca congestiva; muerte fetal o neonatal
β^0-talasemia	Normalmente mutaciones finalizadoras, del marco de lectura o del sitio del corte y empalme del donante o el receptor; no se produce β-globina	Anemia grave, esplenomegalia, anomalías esqueléticas, infecciones; con frecuencia mortal en la primera década si no se trata
β^+-talasemia	Normalmente mutaciones de sentido erróneo, reguladoras, de secuencia de consenso en el sitio de *splicing* o mutaciones crípticas del sitio de *splicing*; se produce una pequeña cantidad de β-globina	Características similares a las de la β^0-talasemia, con frecuencia algo más leves

Drepanocitosis

La drepanocitosis (o anemia falciforme), que tiene su origen en una anomalía de la estructura de la hemoglobina, está presente aproximadamente en 1 de cada 400 o 600 nacimientos de afroamericanos. Es todavía más común en algunas partes de África, donde puede llegar a afectar a 1 de cada 50 nacimientos, y en ocasiones también se da en poblaciones mediterráneas y de Oriente Medio. Normalmente, la drepanocitosis está causada por una única mutación de cambio de sentido (mutación *missense*) que provoca la sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena polipeptídica de la β-globina. En homocigotos, esta sustitución de aminoácidos altera la estructura de las moléculas de hemoglobina de manera que crean agregados y hacen que los eritrocitos adopten una característica forma de hoz en condiciones de baja tensión de oxígeno (fig. 3-8*A*). Estas condiciones se dan en los capilares, los diminutos vasos cuyo diámetro es inferior al del eritrocito. Los eritrocitos normales (fig. 3-8*B*) pueden pasar por los capilares, pero no así los eritrocitos falciformes, que son menos flexibles. Además, los eritrocitos anormales tienden a adherirse al endotelio vascular (el recubrimiento interior de los vasos sanguíneos).

La obstrucción vascular resultante produce hipoxemia (falta de oxígeno) localizada, dolorosas crisis vasooclusivas e infartos de diferentes tejidos, incluyendo hueso, bazo, riñones y pulmones (un infarto es la muerte de tejido debido a hipoxemia). La destrucción prematura de los eritrocitos falciformes reduce el número de eritrocitos circulantes y la concentración de hemoglobina, lo que provoca **anemia**. El bazo se hipertrofia (esplenomegalia), pero los infartos acaban por destruir este órgano, produciendo cierta pérdida de la función inmunitaria. Esto contribuye a las infecciones bacterianas recurrentes (sobre todo neumonía) que suelen observarse en las personas con drepanocitosis y son una causa de muerte habitual. En Norteamérica, se calcula que la esperanza de vida de las personas con drepanocitosis está reducida en torno a 30 años.

La drepanocitosis, que causa anemia, infartos tisulares e infecciones múltiples, es el resultado de una única mutación de sentido erróneo que produce una sustitución de aminoácidos en la cadena de la β-globina.

Talasemia

El término *talasemia* proviene de la palabra griega *thalassa* («mar»); la talasemia se describió por primera vez en poblaciones que viven cerca del mar Mediterráneo, aunque también es frecuente en zonas de África, Oriente Medio, India y el sudeste asiático. A diferencia de la drepanocitosis, en la que una mutación altera la estructura de la molécula de hemoglobina, las mutaciones que causan talasemia reducen la cantidad de α-globina o β-globina. La talasemia puede dividirse en dos grupos principales, la α-talasemia y la β-talasemia, según la cadena de globina que se encuentre en cantidades reducidas. Cuando se reduce la cantidad de un tipo de cadena, el otro tipo, incapaz de participar en la formación del tetrámero normal, tiende a formar moléculas consistentes en cuatro cadenas formadas únicamente por el tipo que sobra. Son los denominados **homotetrámeros**, en contraste con los **heterotetrámeros** normales formados por cadenas α y β. En la α-talasemia, las cadenas de α-globina son insuficientes, por lo que hay demasiadas cadenas β (o cadenas γ en el feto). Forman homotetrá-

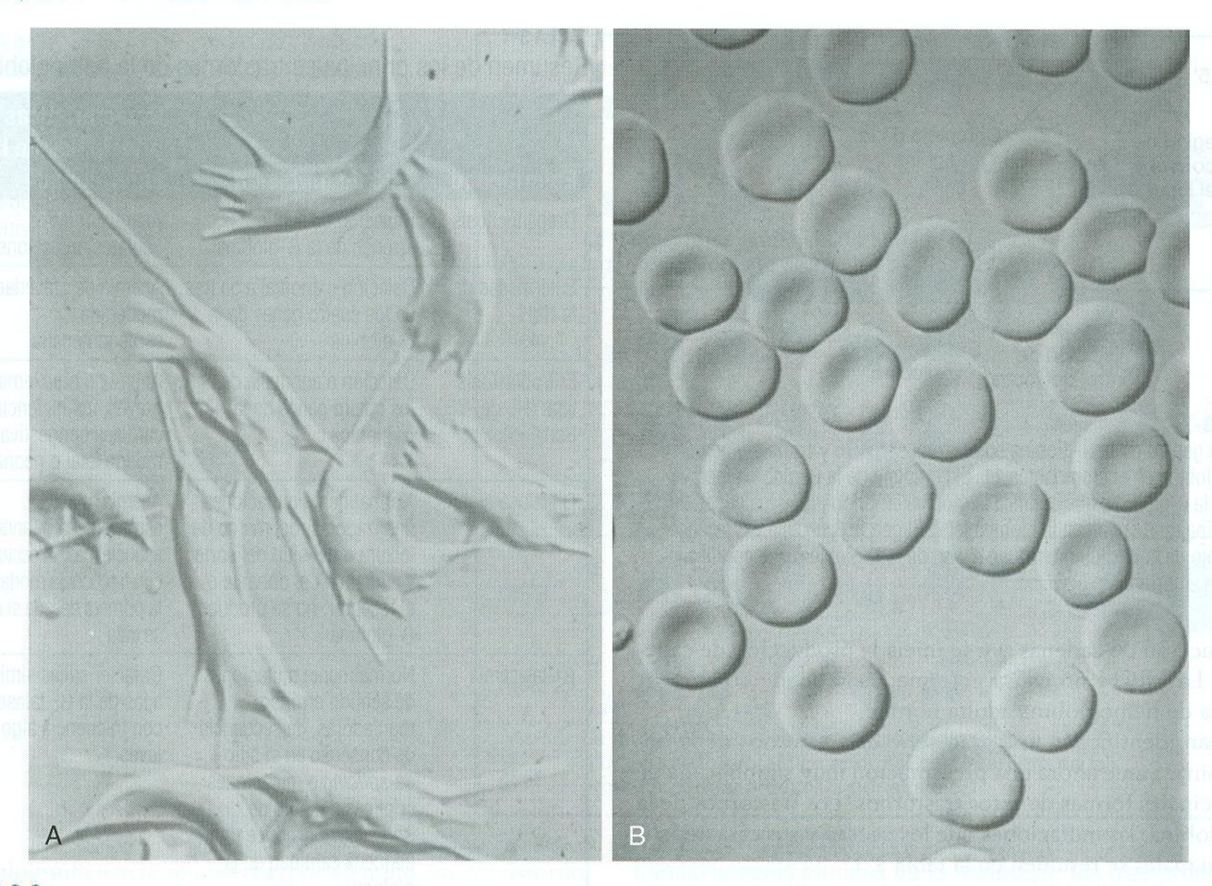


FIGURA 3-8
A, Los eritrocitos de los pacientes con drepanocitosis adoptan una forma característica en condiciones de baja tensión de oxígeno. **B,** Comparar con los eritrocitos normales.

meros con una capacidad muy reducida de unirse al oxígeno, lo que provoca hipoxemia. En la β-talasemia, las cadenas α sobrantes forman homotetrámeros que precipitan y dañan las membranas celulares de los precursores de los glóbulos rojos (esto es, las células que forman eritrocitos). Esto da lugar a la destrucción prematura de eritrocitos y anemia.

La mayoría de los casos de α-talasemia están causados por deleciones de los genes de la α-globina. La pérdida de uno o dos de estos genes no tiene efectos clínicos. La pérdida o anomalía de tres de los genes α produce anemia moderadamente grave y esplenomegalia (enfermedad de la HbH). La pérdida de los cuatro genes α, trastorno que se observa principalmente en el sudeste asiático, produce hipoxemia en el feto y *hydrops fetalis* (una enfermedad en la que se produce una gran acumulación de líquido). Con frecuencia un *hydrops fetalis* grave causa la muerte del feto o el recién nacido.

Los trastornos de α-talasemia suelen estar causados por deleciones de los genes de la α-globina. La pérdida de tres de estos genes provoca anemia moderadamente grave, mientras que la pérdida de los cuatro es mortal.

Se dice que las personas con una mutación de la β-globina en una copia del cromosoma 11 (heterocigotos) tienen β-talasemia menor, un trastorno que cursa con anemia leve o inexistente y, en general, no requiere tratamiento clínico. Quienes presentan una mutación de la β-globina en ambas copias del cromosoma desarrollan β-talasemia mayor (también denominada anemia de Cooley) o un trastorno menos grave, β-talasemia intermedia. La β-globina puede estar completamente ausente (β^0-talasemia) o reducida aproximadamente al 10-30% de lo normal (β^+-talasemia). Normalmente, la β^0-talasemia produce un fenotipo patológico más grave, pero como los rasgos de la enfermedad están causados por un exceso de cadenas de α-globina, la afectación de los pacientes con β^0-talasemia es menos grave cuando también tienen mutaciones de la α-globina que reducen la cantidad de cadenas de α-globina.

La β-globina no se produce hasta el nacimiento, por lo que los efectos de la β-talasemia mayor no se advierten clínicamente hasta entre 2 y 6 meses de edad. Los pacientes desarrollan anemia grave. Si la enfermedad no se trata, puede producirse un retraso del crecimiento importante. La anemia causa expansión de la médula ósea, que a su vez provoca alteraciones esqueléticas, incluyendo protuberancia de la mandíbula superior y los pómulos y estrechamiento de los huesos largos (lo que los hace susceptibles a las fracturas). Son habituales la esplenomegalia (fig. 3-9) y las infecciones, y los pacientes con β-talasemia mayor no tratada a menudo mueren en la primera década de vida. La gravedad de la β-talasemia puede variar considerablemente en función de la naturaleza exacta de la mutación responsable.

A diferencia de la α-talasemia, las deleciones génicas son relativamente raras en la β-talasemia. En cambio, la mayoría de los casos tienen su origen en mutaciones de una única base. Las mutaciones que generan codones de stop, que provocan la

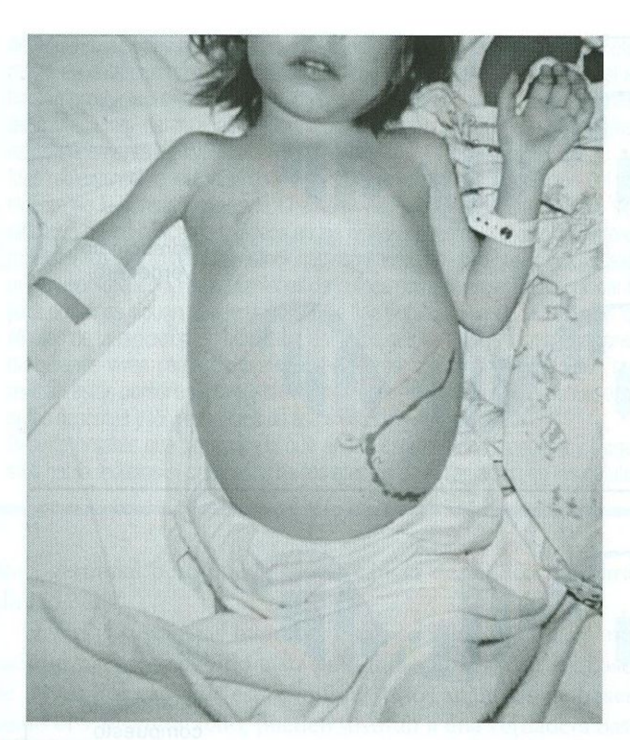


FIGURA 3-9
Niña con β-talasemia mayor que presenta esplenomegalia grave.

terminación de la traducción de la cadena de β, suelen producir β^0-talasemia. Las mutaciones del marco de lectura también suelen producir la forma β^0. Además de las mutaciones del propio gen de la β-globina, con frecuencia se observan alteraciones en las secuencias reguladoras. La transcripción de la β-globina está regulada por un activador y una región anterior conocida como **región de control del locus** (LCR, del inglés *locus control region*) (v. fig. 3-7). Normalmente, las mutaciones de estas regiones reguladoras resultan en la reducción de la síntesis de mRNA y en una disminución, pero no una ausencia completa, de la β-globina (β^+-talasemia). Se han observado también varios tipos de mutaciones del sitio de *splicing*. Si se produce una mutación puntual en un sitio donante o receptor, el *splicing* normal queda destruido por completo y se produce β^0-talasemia. Las mutaciones de las secuencias de consenso de *splicing* suelen producir β^+-talasemia. También pueden darse mutaciones en los sitios de *splicing* crípticos presentes en los intrones o exones del gen de la β-globina, lo que hace que estos sitios queden disponibles para el mecanismo de *splicing*. Estos sitios de *splicing* adicionales compiten entonces con los sitios de *splicing* normales; así, se producen algunas cadenas de β-globina normales y otras anormales. Habitualmente, el resultado es una β^+-talasemia.

Numerosos tipos distintos de mutaciones pueden producir β-talasemia. Las mutaciones finalizadoras, de cambio del marco de lectura y del sitio de *splicing* tienden a producir una enfermedad más grave. Las mutaciones de la región promotora y las que afectan a secuencias de consenso del sitio de *splicing* y a sitios de *splicing* crípticos tienden a producir una enfermedad menos grave.

Se han comunicado más de 300 mutaciones diferentes de la β-globina. En consecuencia, la mayoría de los pacientes con β-talasemia no son homocigotos estrictos: normalmente tienen una mutación *diferente* de la β-globina en cada copia del cromosoma 11 y se denominan **heterocigotos compuestos** (fig. 3-10). Aun cuando las mutaciones difieren, cada uno de los dos genes de β-globina está alterado y produce un estado patológico. Es frecuente aplicar el término *homocigoto* libremente a los heterocigotos compuestos.

A veces los pacientes con drepanocitosis o β-talasemia mayor son tratados con transfusiones de sangre y fármacos quelantes para eliminar el exceso de hierro introducido por las transfusiones. La administración profiláctica de antibióticos y de la vacuna antineumocócica ayuda a prevenir las infecciones bacterianas en los pacientes con drepanocitosis, y para aliviar el dolor durante las crisis vasooclusivas se administran analgésicos. Se han realizado trasplantes de médula ósea, que aportan células madre de donante productoras de eritrocitos genéticamente normales, en pacientes con β-talasemia grave o drepanocitosis. No obstante, a menudo es imposible encontrar un donante compatible y la tasa de mortalidad de esta intervención es aún bastante alta (aproximadamente entre el 5 y el 30%, según la gravedad de la enfermedad y la edad del paciente). La falta de β-globina adulta normal puede compensarse reactivando los genes que codifican la β-globina fetal (los genes de la γ-globina, antes descritos). Se están investigando fármacos como la hidroxiurea y el butirato, que pueden reactivar estos genes. Además, los trastornos de la hemoglobina son posibles candidatos para la terapia génica (v. cap. 13).

Causas de mutación

Se conoce un gran número de agentes causantes de **mutaciones inducidas**. Estas mutaciones, que se atribuyen a causas ambientales conocidas, pueden contrastarse con las **mutaciones espontáneas**, que surgen de manera natural durante el proceso de replicación del DNA. Los agentes que causan mutaciones inducidas se conocen colectivamente como **mutágenos**. Estudios con animales han revelado que la radiación es una clase importante de mutágeno (comentario clínico 3-1). La radiación ionizante, como la producida por los rayos X y la contaminación radiactiva, puede expulsar electrones de los átomos y formar iones cargados eléctricamente. Cuando estos iones se sitúan dentro de la molécula de DNA o en sus proximidades, pueden favorecer reacciones químicas que alteran las bases de DNA. La radiación ionizante también puede romper los enlaces del DNA bicatenario. Esta forma de radiación puede afectar a todas las células del cuerpo, incluyendo las células de la línea germinal.

La **radiación no ionizante** no forma iones cargados, pero puede desplazar los electrones de órbitas interiores a órbitas exteriores dentro de un átomo. El átomo se vuelve químicamente inestable. La radiación ultravioleta (UV), que está presente en la naturaleza en la luz del sol, es un ejemplo de radiación no ionizante. La radiación UV causa la formación de enlaces covalentes entre bases pirimidínicas adyacentes (esto es, citosina o timina). Estos **dímeros pirimidínicos** (un dímero es una molécula con dos subunidades) son incapaces de unirse correctamente con las purinas durante la replicación del DNA; esto provoca una sustitución de pares de bases (fig. 3-11). La radiación UV es absorbida por la piel, por lo que no llega a

Alelo 1

Alelo 2

A

Homocigoto verdadero

Alelo 1

Alelo 2

B

Heterocigoto compuesto

FIGURA 3-10
A, Los verdaderos homocigotos tienen dos alelos idénticos en la secuencia de DNA. Aquí, el homocigoto presenta dos copias de una mutación de una única base, señaladas con el *asterisco* en la misma posición en la secuencia de DNA. Ambas mutaciones (alelos 1 y 2) ejercen un efecto de pérdida de función, lo que origina una enfermedad recesiva. **B,** El mismo efecto se observa en un heterocigoto compuesto, que presenta dos mutaciones diferentes *(asteriscos)* en dos ubicaciones distintas de la secuencia de DNA del gen. Cada alelo ejerce un efecto de pérdida de función, lo que también causa una enfermedad recesiva.



COMENTARIO CLÍNICO 3-1
Efectos de la radiación en las tasas de mutación

Al ser la mutación un acontecimiento infrecuente que sólo se produce una vez por cada 10.000 genes por generación, es difícil medirla directamente en humanos. La relación entre exposición a la radiación y mutación es igualmente difícil de evaluar. En una persona que vive en un país desarrollado, la exposición típica durante toda la vida a la radiación ionizante se sitúa en torno a 6 o 7 rems*. Equivale aproximadamente a 0,01 julios de energía absorbida por kilogramo de tejido. Se cree que entre una tercera parte y la mitad de esta cantidad tiene su origen en intervenciones médicas y dentales con rayos X.

Se han producido situaciones lamentables en las que poblaciones humanas específicas han recibido dosis de radiación mucho mayores. La más estudiada de estas poblaciones está formada por los supervivientes de las explosiones de bombas atómicas que tuvieron lugar en Hiroshima y Nagasaki (Japón) al final de la Segunda Guerra Mundial. Muchas de las personas expuestas a dosis elevadas de radiación murieron por sus efectos. Otras sobrevivieron, y muchos de los supervivientes tuvieron hijos.

Para estudiar los efectos de la exposición a la radiación en esta población, un gran equipo de científicos japoneses y norteamericanos realizó investigaciones médicas y genéticas de algunos de los supervivientes. Un número significativo de ellos desarrollaron cánceres y anomalías cromosómicas en las células somáticas, probablemente como consecuencia de la exposición a la radiación. Para evaluar los efectos de la exposición a la radiación en las líneas germinales de los sujetos, los científicos compararon los hijos de quienes habían sufrido una exposición importante a radiación con los de quienes no lo habían hecho. Aunque es difícil determinar las dosis de radiación con precisión, no hay duda de que, en general, quienes se encontraban más cerca de las explosiones sufrieron niveles de exposición mucho más elevados. Se calcula que el grupo expuesto recibió aproximadamente de 30 a 60 rems de radiación, una radiación muchas veces superior a la media que se recibe durante toda la vida.

En una serie de más de 76.000 hijos de estos supervivientes, los investigadores evaluaron un gran número de factores, incluyendo mortinatos, anomalías cromosómicas, anomalías congénitas, cáncer antes de los 20 años de edad, muerte antes de los 26 años de edad y diversas medidas del crecimiento y el desarrollo (p. ej., cociente de inteligencia). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los hijos de personas expuestas a radiación y los de quienes no lo estuvieron. Además, se han llevado a cabo estudios genéticos directos de mutaciones utilizando polimorfismos de minisatélites y electroforesis proteínica, un método que

*Un rem es una unidad estándar para medir la exposición a la radiación.

detecta mutaciones causantes de cambios de aminoácidos (descrito en otro punto de este capítulo). Se comparó a padres e hijos para determinar si se habían producido mutaciones de la línea germinal en varios loci. El número de mutaciones detectadas en los grupos expuestos y no expuestos eran estadísticamente equivalentes.

Más recientemente, estudios de las personas expuestas a la radiación del accidente de la central nuclear de Chernobyl han demostrado un aumento significativo en los cánceres tiroideos en los niños expuestos a radiación. Esto es reflejo de los efectos de las mutaciones somáticas. No obstante, los indicios de una mayor frecuencia de mutaciones de la línea germinal en el DNA codificante para proteínas siguen siendo dudosos. Se han publicado varios estudios de los efectos de la radiación en humanos, entre los que se incluyen investigaciones de quienes viven cerca de centrales nucleares. Las dosis de radiación que reciben estas personas son sustancialmente menores a las de las poblaciones antes descritas y los resultados de estos estudios son ambiguos.

Resulta notable que, a pesar de que en los estudios de Hiroshima y Nagasaki había indicios sustanciales de los efectos de la radiación en las células somáticas, no se hallaran efectos detectables en las células de la línea germinal. ¿Cuál es la razón? Al ser mortales las dosis elevadas de radiación, muchos de los individuos más afectados no se incluirían en los estudios. Además, como las tasas de mutaciones de la línea germinal son muy pequeñas, incluso poblaciones relativamente grandes de personas expuestas a radiación pueden ser insuficientes para detectar aumentos en las tasas de mutaciones. También es posible que la reparación del DNA compensara algunos de los daños de la línea germinal inducidos por la radiación.

Estos resultados demuestran que la exposición a radiación, que está claramente asociada a mutaciones somáticas, no debe tomarse a la ligera. Las pruebas nucleares de superficie en el sudoeste americano han producido mayores tasas de leucemia y cáncer tiroideo en un segmento de la población. El radón, un gas radiactivo que se produce con la descomposición del uranio presente en la naturaleza, se halla en valores peligrosamente elevados en algunas casas y supone un riesgo de cáncer de pulmón. Debe evitarse una exposición innecesaria a radiación, sobre todo de las gónadas o los fetos en desarrollo.

línea germinal pero puede causar cáncer de piel (comentario clínico 3-2).

Diversas sustancias químicas también pueden inducir mutaciones, a veces debido a su similitud química con las bases de DNA. Por causa de esta similitud, estos **análogos de bases**, como el 5-bromouracilo, pueden sustituir a una verdadera base de DNA durante la replicación. El análogo no es exactamente igual a la base que reemplaza, por lo que puede causar errores de emparejamiento durante las replicaciones posteriores. Otros mutágenos químicos, como los colorantes de acridina, pueden insertarse físicamente entre las bases existentes, deformando la hélice de DNA y causando mutaciones del marco de lectu-



COMENTARIO CLÍNICO 3-2

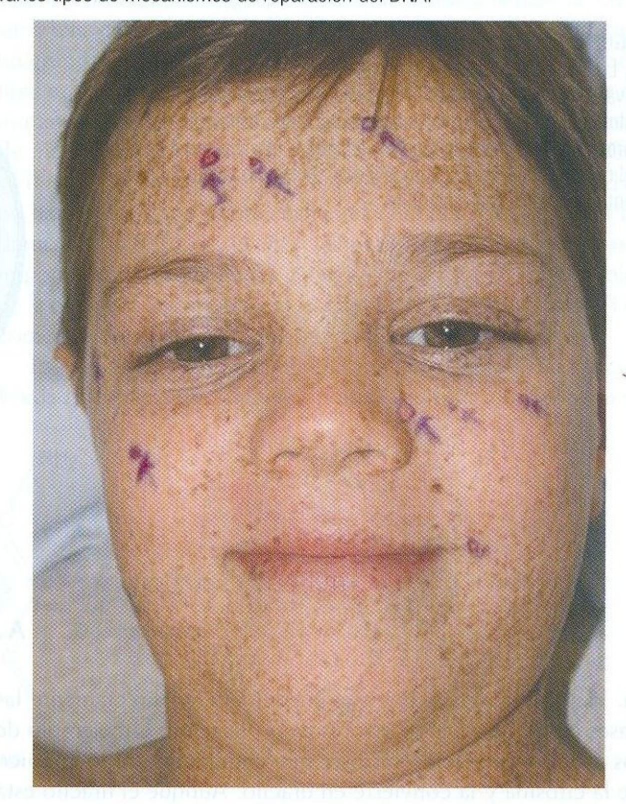
Xeroderma pigmentoso: una enfermedad de la reparación incorrecta del DNA

Una consecuencia inevitable de la exposición a la radiación UV es la formación de dímeros de pirimidina potencialmente peligrosos en el DNA de las células de la piel. Afortunadamente, el eficaz sistema de reparación por escisión de nucleótidos (NER, del inglés *nucleotide excision repair*) elimina estos dímeros en las personas normales. En los afectados por xeroderma pigmentoso (XP), una rara enfermedad autosómica recesiva, este sistema no funciona correctamente y los errores de replicación del DNA resultantes provocan sustituciones de pares de bases en las células de la piel. La gravedad del XP varía de manera sustancial, pero normalmente los síntomas iniciales se observan en los dos primeros años de vida. Los pacientes desarrollan piel seca y escamosa (xeroderma), junto con pecas extensas y pigmentación cutánea anormal (pigmentoso). Los tumores cutáneos, que pueden ser numerosos, aparecen normalmente a los 10 años de edad. Se estima que el riesgo de tumores cutáneos en las personas con XP es aproximadamente 1.000 veces mayor. Estos cánceres se concentran principalmente en las partes del cuerpo expuestas al sol. Se aconseja a los pacientes que eviten las fuentes de luz UV (p. ej., la luz del sol) y los tumores cancerosos se eliminan quirúrgicamente. Se observan anomalías neurológicas en aproximadamente el 30% de las personas con XP. Pueden aparecer cánceres graves potencialmente mortales antes de los 20 años de edad.

El sistema NER está codificado al menos por 28 genes diferentes, y las mutaciones heredadas de cualquiera de siete de ellos pueden originar XP. Estos genes codifican las helicasas que desenrollan la hélice de DNA bicatenario, una endonucleasa que corta el DNA en el lugar del dímero, una exonucleasa que elimina el dímero y los nucleótidos adyacentes, una polimerasa que rellena el hueco con bases de DNA (usando la hebra de DNA complementario como molde) y una ligasa que vuelve a unir la porción corregida de DNA a la hebra original.

Es necesario poner de relieve que la expresión del XP necesita mutaciones de la línea germinal de genes del NER, así como mutaciones somáticas no corregidas posteriores de genes de las células cutáneas. Algunas de estas mutaciones somáticas pueden afectar a los genes que favorecen el cáncer (v. cap. 11), lo que conduce a la formación de tumores. Todas las mutaciones de las propias células cutáneas son somáticas y por tanto no se transmiten a las generaciones futuras.

El NER es uno de los tipos de reparación del DNA. En la tabla que sigue se dan ejemplos de otras enfermedades que tienen su origen en defectos de varios tipos de mecanismos de reparación del DNA.



Xeroderma pigmentoso. La piel de este paciente presenta múltiples lesiones hiperpigmentadas y se han marcado tumores cutáneos para su escisión.

(Continúa)



COMENTARIO CLÍNICO 3-2

Xeroderma pigmentoso: una enfermedad de la reparación incorrecta del DNA (cont.)

Ejemplos de enfermedades causadas por un defecto de la reparación del DNA

Enfermedad	Manifestaciones	Tipo de defecto de reparación
Xeroderma pigmentoso	Tumores cutáneos, fotosensibilidad, cataratas, anomalías neurológicas	Defectos de la reparación por escisión de nucleótidos, incluyendo mutaciones de los genes de la helicasa y la endonucleasa
Síndrome de Cockayne	Estatura reducida, anomalías esqueléticas, atrofia óptica, sordera, fotosensibilidad, retraso mental	Reparación defectuosa de los daños inducidos por UV en el DNA transcripcionalmente activo; coincidencia etiológica y sintomática considerable con el xeroderma pigmentoso y la tricotiodistrofia
Anemia de Fanconi	Anemia; susceptibilidad a la leucemia; malformaciones en las extremidades, el riñón y el corazón; inestabilidad cromosómica	Pueden estar implicados hasta ocho genes diferentes, pero todavía no se conoce su papel exacto en la reparación del DNA
Síndrome de Bloom	Deficiencia del crecimiento, inmunodeficiencia, inestabilidad cromosómica, mayor incidencia del cáncer	Mutaciones en la familia de la helicasa reqQ
Síndrome de Werner	Cataratas, osteoporosis, aterosclerosis, pérdida de elasticidad de la piel, estatura baja, diabetes, mayor incidencia del cáncer; a veces se describe como «envejecimiento prematuro»	Mutaciones en la familia de la helicasa reqQ
Ataxia-telangiectasia	Ataxia cerebelosa, telangiectasias*, deficiencia inmunitaria, mayor incidencia del cáncer, inestabilidad cromosómica	Probablemente el producto génico normal esté implicado en la interrupción del ciclo celular normal una vez que se producen los daños del DNA
Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis	Tumores del colon proximales, mayor suscepbilidad a otros tipos de cáncer	Mutaciones en cualquiera de seis genes de reparación de los errores de emparejamiento

**Las telangiectasias son lesiones vasculares causadas por la dilatación de pequeños vasos sanguíneos. Normalmente esto produce una coloración de la piel.*

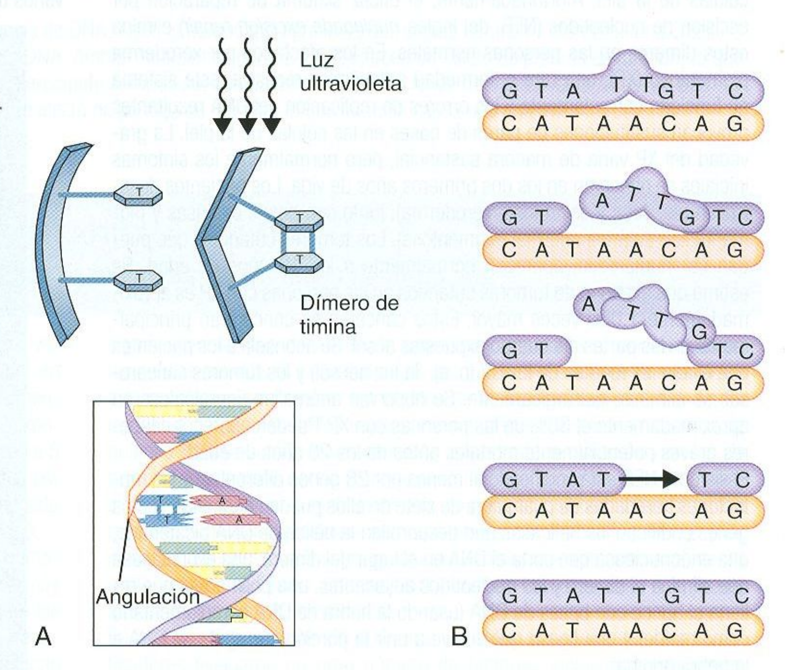


FIGURA 3-11
A, Los dímeros pirimidínicos se originan cuando se forman enlaces covalentes entre las bases pirimidínicas adyacentes (citosina o timina). Esto deforma el DNA, interfiriendo en el emparejamiento de bases normal. **B,** El defecto se repara mediante la eliminación y sustitución del dímero y las bases a ambos lados, utilizando la hebra de DNA complementario como plantilla.

ra. Hay otros mutágenos que pueden alterar directamente las bases de DNA y causar errores de replicación. Un ejemplo de los últimos es el ácido nitroso, que elimina un grupo amínico de la citosina y la convierte en uracilo. Aunque el uracilo está presente normalmente en el RNA, imita la acción de emparejamiento de la timina en el DNA. Así, se empareja con la adenina en lugar de la guanina, como habría hecho la citosina original. El resultado final es una sustitución de pares de bases.

En la actualidad se conocen centenares de sustancias químicas que son mutágenas en animales de experimentación. Entre ellas se encuentran la mostaza nitrogenada, el cloruro de vinilo, los fármacos alquilantes, el formaldehído, el nitrito

de sodio y la sacarina. Algunas de estas sustancias químicas son mutágenos mucho más potentes que otras. La mostaza nitrogenada, por ejemplo, es un mutágeno potente, mientras que la sacarina es relativamente débil. Aunque algunas sustancias químicas mutágenas están producidas por los humanos, muchas están presentes en el medio ambiente de forma natural (p. ej., la aflatoxina B_1, un contaminante habitual de los alimentos).

Se sabe que muchas sustancias del medio ambiente son mutágenas, incluyendo la radiación ionizante y no ionizante y centenares de sustancias químicas diferentes. Estos mutágenos son capaces de causar sustituciones de bases, deleciones y cambios del marco de lectura. La radiación ionizante puede inducir interrupciones del DNA bicatenario. Algunos mutágenos están presentes en la naturaleza y otros son de origen humano.

Reparación del DNA

Teniendo en cuenta que en cada división celular deben replicarse 3.000 millones de pares de bases de DNA, así como el gran número de mutágenos a los que estamos expuestos, la replicación del DNA es asombrosamente exacta. Una de las principales razones de esta exactitud es el proceso de **reparación del DNA**, que tiene lugar en todas las células normales de los organismos superiores. Varias decenas de enzimas intervienen en la reparación del DNA dañado. Conjuntamente, reconocen una base alterada, la eliminan cortando la hebra de DNA, la sustituyen por la base correcta (determinada por la hebra complementaria) y vuelven a sellar el DNA. Se estima que estos mecanismos de reparación corrigen al menos el 99,9% de los errores iniciales.

Dado que la reparación del DNA es esencial para su replicación exacta, los defectos de los sistemas de reparación del DNA pueden provocar muchos tipos de enfermedad. Por ejemplo, las mutaciones heredadas de los genes responsables de la **reparación de los errores de emparejamiento del DNA** resultan en la persistencia de células con errores de replicación (esto es, errores de emparejamiento) y pueden causar algunos tipos de cáncer (v. cap. 11). Una menor capacidad de reparar las **roturas de la doble cadena del DNA** puede provocar cáncer ovárico o de mama. La **reparación por escisión de nucleótidos** es necesaria para eliminar las alteraciones más grandes en la hélice del DNA (p. ej., dímeros pirimidínicos); los defectos de la reparación por escisión provocan varias enfermedades, un ejemplo de las cuales es el xeroderma pigmentoso (v. comentario clínico 3-2).

La reparación del DNA ayuda a garantizar la exactitud de la secuencia de DNA mediante la corrección de los errores de replicación (errores de emparejamiento), reparando las interrupciones del DNA bicatenario y eliminando los nucleótidos dañados.

Tasas de mutación

¿Con cuánta frecuencia se producen mutaciones espontáneas? En el nivel de los nucleótidos se calcula que la tasa de mutación está situada en torno a 10^{-9} por par de bases por división celular (esta cifra representa las mutaciones que han escapado al proceso de reparación del DNA). En el nivel del gen, la tasa de mutación es muy variable, oscilando entre 10^{-4} y 10^{-7} por locus por división celular. Hay al menos dos razones para esta gran amplitud de variación: el tamaño del gen y la susceptibilidad de ciertas secuencias de nucleótidos.

En primer lugar, el tamaño de los genes varía enormemente. El gen de la somatostatina, por ejemplo, es bastante pequeño, con 1.480 pb. En cambio, el gen responsable de la distrofia muscular de Duchenne (*DMD*) abarca más de dos millones de pares de bases. Como cabe esperar, los genes más grandes son más susceptibles a la mutación y normalmente la experimentan con más frecuencia que los genes más pequeños. El gen *DMD*, así como los genes responsables de la hemofilia A y la neurofibromatosis de tipo 1, son muy grandes y presentan tasas de mutación elevadas.

En segundo lugar, está demostrado que ciertas secuencias de nucleótidos son especialmente susceptibles a la mutación. Son las que se denominan **puntos calientes de mutación (hotspots)**. El ejemplo más conocido es la secuencia de dos bases (**dinucleótido**) CG. En los mamíferos, en torno al 80% de los dinucleótidos CG son **metilados**: un grupo de metilo se une a la base de citosina. Una citosina metilada, la 5-metilcitosina, pierde fácilmente un grupo amínico, con lo que se convierte en timina. El resultado final es una mutación de citosina a timina (fig. 3-12). Estudios de mutaciones en enfermedades genéticas humanas han puesto de manifiesto que la tasa de mutación en los dinucleótidos CG es unas 12 veces mayor que en otras secuencias dinucleótidas. Se han identificado puntos calientes de mutación, en forma de dinucleótidos CG, en diversos genes de enfermedades humanas importantes, incluyendo los genes del procolágeno responsables de la osteogénesis imperfecta (v. cap. 2). En los capítulos 4 y 5 se comentan otros ejemplos de enfermedades.

Las tasas de mutación también varían considerablemente con la edad del paciente. Algunas anomalías cromosómicas aumen-

FIGURA 3-12
Metilación de la citosina. La adición de un grupo metilo (CH_3) a una base de citosina forma 5-metilcitosina. La pérdida subsiguiente de un grupo amínico (desaminación) forma timina. El resultado es una sustitución citosina → timina.

tan de manera espectacular con la edad de la madre (v. cap. 6). Además, las mutaciones de un único gen pueden aumentar con la edad del padre. Este aumento se observa en varios trastornos de un único gen, como el síndrome de Marfan y la acondroplasia. Como se muestra en la figura 3-13, el riesgo de producir un niño con síndrome de Marfan es aproximadamente cinco veces mayor en un padre de más de 40 años de edad que en un padre en la veintena. El efecto de la edad del padre suele atribuirse al hecho de que las células madre que originan los espermatozoides siguen dividiéndose durante toda la vida, lo que permite la acumulación progresiva de los errores de replicación del DNA.

Debido a su tamaño, los grandes genes tienen en general más probabilidades de experimentar mutaciones que los genes pequeños. Los puntos calientes de mutación, especialmente los dinucleótidos CG metilados, muestran tasas de mutación elevadas. En algunos trastornos de un único gen, hay un aumento sustancial del riesgo de mutación con una edad paterna avanzada.

DETECCIÓN Y MEDICIÓN DE LA VARIACIÓN GENÉTICA

Durante siglos, los humanos han sentido una gran curiosidad por las diferencias que se observan entre los individuos. La atención se centró mucho tiempo en las diferencias observables como el color de la piel o la forma y el tamaño del cuerpo. Sólo en siglo XX fue posible examinar la variación en los genes, la consecuencia de las mutaciones acumuladas con el tiempo. La evaluación y medición de esta variación en poblaciones y familias son importantes para mapear los genes en ubicaciones específicas en cromosomas, un paso clave en la determinación de la función génica (v. cap. 8). La evaluación de la variación genética ofrece además la base de gran parte del diagnóstico genético y tiene una gran utilidad en la medicina forense. En esta sección se describen varios métodos clave para detectar la variación genética en humanos por orden de aparición.

Grupos sanguíneos

Se han definido varias decenas de sistemas de **grupos sanguíneos** basados en los antígenos situados en la superficie de los eritrocitos. Algunos intervienen a la hora de determinar si una persona puede recibir una transfusión de sangre de un donante específico. Debido a las grandes diferencias entre individuos en términos de grupos sanguíneos, los sistemas ofrecieron un importante medio inicial de evaluar la variación genética.

Cada uno de los sistemas de grupos sanguíneos está determinado por un gen o conjunto de genes diferente. Los distintos antígenos que pueden expresarse en un sistema son el resultado de las diferentes secuencias de DNA en estos genes. Aquí se describen dos sistemas de grupos sanguíneos que tienen una significación médica especial: los sistemas ABO y Rh. Ambos tienen una importancia fundamental para determinar la compatibilidad de las transfusiones de sangre y los injertos tisulares. Algunas combinaciones de estos sistemas pueden producir incompatibilidad maternofetal, a veces con resultados graves para el feto. Estas cuestiones se discuten en detalle en el capítulo 9.

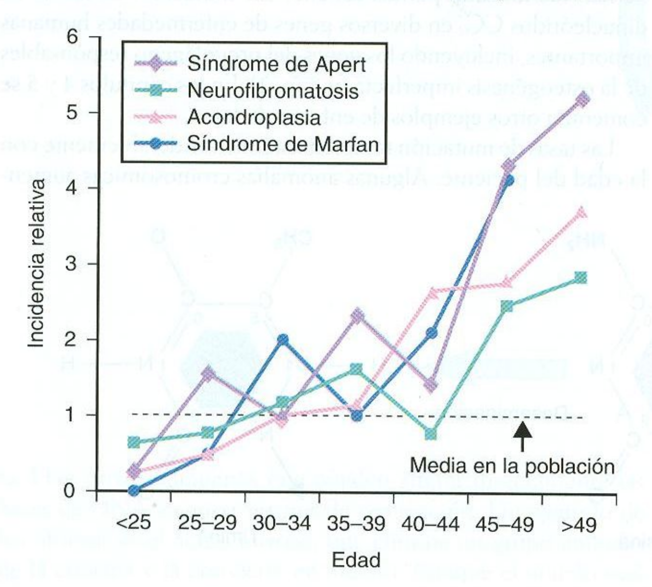


FIGURA 3-13
Efecto de la edad paterna. En algunos trastornos de un único gen, el riesgo de producir un niño con la enfermedad *(eje y)* aumenta con la edad del padre *(eje x)*.

Grupo sanguíneo ABO

Las transfusiones de sangre humana empezaron a realizarse ya en 1818, pero a menudo no tenían éxito. Tras la transfusión, algunos receptores experimentaban una reacción hemolítica masiva, a veces mortal. En 1900, Karl Landsteiner descubrió que esta reacción estaba causada por los antígenos ABO situados en la superficie eritrocitaria. El sistema ABO consiste en dos antígenos principales, denominados A y B. Una persona puede tener uno de cuatro grupos sanguíneos principales: las personas con el grupo sanguíneo A son portadoras del antígeno A en los eritrocitos, las del grupo B tienen del antígeno B, las del grupo AB tanto del A como del B, y las del grupo O no tienen de ninguno de los dos. Cada individuo tiene anticuerpos que reaccionan contra cualquier antígeno que no esté presente en la superficie de sus glóbulos rojos. Por ejemplo, una persona con el grupo A tiene anticuerpos anti-B, y transfundirle sangre del grupo B provoca una grave reacción de los anticuerpos. Es sencillo determinar el grupo sanguíneo ABO en el laboratorio mezclando una pequeña muestra de sangre de una persona con soluciones que contienen diferentes anticuerpos y observando qué combinaciones causan la aglutinación característica de una interacción anticuerpo-antígeno.

El sistema ABO, que está codificado por un único gen del cromosoma 9, consiste en tres alelos primarios, denominados I^A, I^B e I^O. (También hay subtipos de los alelos I^A e I^B, pero no se tratan aquí.) Las personas con el alelo I^A tienen el antígeno A en la superficie de los eritrocitos (grupo sanguíneo A) y las personas con I^B tienen el antígeno B en la superficie celular (grupo sanguíneo B). Quienes tienen los dos alelos expresan ambos antígenos (grupo sanguíneo AB) y quienes presentan dos copias del alelo I^O no tienen ningún antígeno (grupo sanguíneo O). Dado que el alelo I^O no produce ningún antígeno, las personas que son heterocigotos $I^A\,I^O$ o $I^B\,I^O$ tienen los grupos sanguíneos A y B, respectivamente (tabla 3-2).

Puesto que las poblaciones varían sustancialmente en términos de la frecuencia de aparición de los alelos ABO, el locus ABO fue el primer sistema de grupos sanguíneos que se utilizó extensamente en estudios de la variación genética entre individuos y poblaciones. Por ejemplo, los estudios iniciales revelaron que el antígeno A es relativamente frecuente en las poblaciones de Europa occidental y el antígeno B es especialmente frecuente en los asiáticos. Ninguno de los antígenos es

TABLA 3-2
Relación entre el genotipo ABO y el grupo sanguíneo

Genotipo	Grupo sanguíneo	Anticuerpos presentes
I^AI^A	A	Anti-B
I^AI^O	A	Anti-B
I^BI^B	B	Anti-A
I^BI^O	B	Anti-A
I^AI^B	AB	Ninguno
I^OI^O	0	Anti-A y anti-B

habitual en las poblaciones nativas de Sudamérica, que en su gran mayoría tienen el grupo sanguíneo O.

Sistema Rh

Al igual que el sistema ABO, el sistema Rh se define en función de los antígenos presentes en la superficie de los eritrocitos. Este sistema debe su nombre al macaco de la India (mono *rhesus* o *Macaca mulata*), el animal de experimentación en el cual Landsteiner lo aisló por primera vez en la década de 1930. Se determina en el laboratorio mediante un procedimiento similar al descrito para el sistema ABO. El sistema Rh varía considerablemente entre individuos y poblaciones, por lo que ha sido otro instrumento de gran utilidad para evaluar la variación genética. La base molecular de la variación en los sistemas ABO y Rh se ha dilucidado (se hallarán más detalles en la bibliografía recomendada al final de este capítulo).

Los grupos sanguíneos, de los que son ejemplos los sistemas ABO y Rh, han supuesto un importante medio para estudiar la variación genética humana. La variación de los grupos sanguíneos es el resultado de los antígenos presentes en la superficie de los eritrocitos.

Electroforesis de proteínas

Aunque los sistemas de los grupos sanguíneos han sido útiles para medir la variación genética, su número es bastante limitado. La **electroforesis de proteínas**, desarrollada por primera vez en la década de 1930 y aplicada extensamente en humanos en los años cincuenta y sesenta, incrementó de manera considerable el número de sistemas polimórficos detectables. Este procedimiento utiliza el hecho de que la diferencia de un único aminoácido en una proteína (el resultado de una mutación en la secuencia correspondiente de DNA) puede causar una ligera diferencia en la carga eléctrica de la proteína.

Un ejemplo es la mutación de la drepanocitosis común antes descrita. La sustitución de ácido glutámico por valina en la cadena de la β-globina produce una diferencia en la carga eléctrica porque el ácido glutámico tiene dos grupos carboxilos, mientras que la valina sólo tiene uno. La electroforesis puede utilizarse para determinar si una persona tiene la hemoglobina normal (HbA) o la mutación que causa la drepanocitosis (HbS). La hemoglobina se coloca en un gel cargado eléctricamente compuesto de almidón, agarosa o poliacrilamida (fig. 3-14*A*). La ligera diferencia en la carga resultante de la diferencia del aminoácido hace que las formas de la HbA

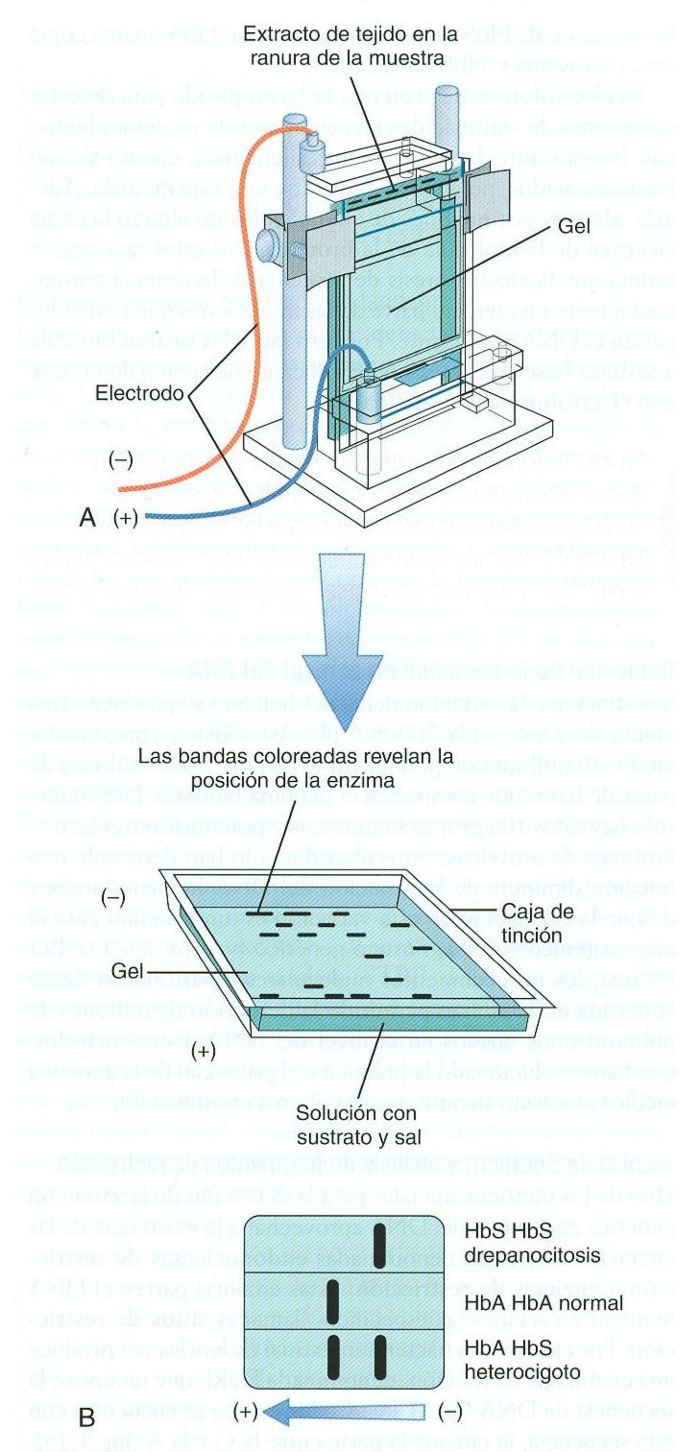


FIGURA 3-14
Proceso de la electroforesis de proteínas. **A,** Se coloca una muestra de tejido en la ranura encima del gel y se aplica una corriente eléctrica al gel. Después de la tinción, se hacen visibles distintas bandas que representan las moléculas con diferentes cargas eléctricas y, por tanto, diferentes secuencias de aminoácidos. **B,** Los homocigotos HbA muestran una única banda más próxima al polo positivo, mientras que los homocigotos HbS muestran una única banda más próxima al polo negativo. Los heterocigotos, que tienen ambos alelos, muestran dos bandas.

y la HbS migren a velocidades diferentes por el gel. Se deja que las moléculas de la proteína migren durante varias horas y luego se las tiñe con soluciones químicas para poder ver sus posiciones (fig. 3-14*B*). A partir del patrón resultante es posible determinar si la persona es un homocigoto de HbA, un

homocigoto de HbS o un heterocigoto con HbA en una copia del cromosoma y HbS en la otra.

La electroforesis de proteínas se ha empleado para detectar variaciones de aminoácidos en centenares de proteínas humanas. No obstante, las sustituciones silenciosas, que no alteran los aminoácidos, no pueden detectarse con este método. Además, algunas sustituciones de aminoácidos no alteran la carga eléctrica de la molécula de la proteína. Por estas razones, se estima que la electroforesis de proteínas sólo detecta aproximadamente una tercera parte de las mutaciones que tienen lugar en el DNA codificante. Por otro lado, las sustituciones de una única base en el DNA no codificante no suelen detectarse con electroforesis de proteínas.

> La electroforesis de proteínas detecta variaciones en genes que codifican ciertas proteínas séricas. Estas variaciones son observables porque las proteínas con ligeras diferencias en la secuencia de aminoácidos migran a distintas velocidades en geles cargados eléctricamente.

Detección de la variación en el nivel del DNA

Se estima que la variación del DNA humano se produce a una media de 1 por cada 300-500 pb. Así, existen aproximadamente 10 millones de polimorfismos en los 3.000 millones de pares de bases que componen el genoma humano. Puesto que sólo hay unos 100 grupos sanguíneos y polimorfismos electroforéticos de proteínas, estos métodos sólo han detectado una fracción diminuta de la variación del DNA humano, a pesar de que la evaluación de esta variación es fundamental para el mapeo génico y el diagnóstico genético (v. caps. 8 y 13). Por fortuna, los procedimientos moleculares desarrollados desde la década de 1980 han permitido la detección de millones de polimorfismos nuevos en el nivel del DNA. Estos métodos, que han revolucionado la práctica y el potencial de la genética médica al mismo tiempo, se describen a continuación.

Técnica de Southern y análisis de fragmentos de restricción

Uno de los métodos iniciales para la detección de la variación genética en el nivel del DNA aprovechaba la existencia de las enzimas bacterianas denominadas **endonucleasas de restricción** o **enzimas de restricción**. Estas enzimas parten el DNA humano en secuencias específicas llamadas **sitios de restricción**. Por ejemplo, la bacteria intestinal *Escherichia coli* produce una enzima de restricción, denominada *Eco*RI, que reconoce la secuencia de DNA GAATTC. Cada vez que se encuentra con esta secuencia, la enzima la parte entre la G y la A (fig. 3-15).

Una **digestión por enzimas de restricción** del DNA humano con esta enzima producirá más de un millón de fragmentos de DNA (**fragmentos de restricción**). Estos fragmentos se someten luego a electroforesis en gel, en la cual los más pequeños migran más rápido que los más grandes (fig. 3-16). El DNA se desnaturaliza (esto es, pasa de tener una forma bicatenaria a una forma monocatenaria) mediante su exposición a soluciones químicas alcalinas. Para fijar sus posiciones de manera permanente, los fragmentos de DNA se transfieren del gel a una membrana sólida como la nitrocelulosa (se trata de una **transferencia de Southern**, por el hombre que inventó el proceso a mediados de la década de 1970). En este punto, la membrana sólida, con frecuencia llamada **técnica de Southern**, contiene muchos miles de fragmentos dispuestos en función de su tamaño. Debido a su gran número, los fragmentos son indistinguibles entre sí.

Para visualizar únicamente los fragmentos correspondientes a una región específica de DNA, se construye una **sonda**, que consiste en una pequeña pieza de DNA humano monocatenario (de varias kilobases [kb] de longitud) mediante procedimientos de DNA recombinante (cuadro 3-1). La sonda se marca, a menudo con un isótopo radiactivo, y luego se expone a la técnica de Southern. La sonda se somete al emparejamiento de bases complementarias sólo con los fragmentos correspondientes de DNA monocatenario complementario en la transferencia identificando uno o varios fragmentos de una porción específica del DNA. Para visualizar la posición en la transferencia en la que se hibrida la sonda, la transferencia se expone a una película de rayos X, que se oscurece en la posición de la sonda debido a la emisión de partículas radiactivas de la sonda marcada. Normalmente, estas posiciones oscurecidas se denominan **bandas**, y la película es una **autorradiografía** (fig. 3-17).

La técnica de Southern puede emplearse de diferentes maneras. Por ejemplo, puede detectar inserciones o deleciones en las secuencias de DNA, que hacen que fragmentos concretos sean más grandes o más pequeños. Si una mutación causante de enfermedad altera un sitio de restricción específico, como en el caso de la drepanocitosis (fig. 3-18), este método puede emplearse como instrumento diagnóstico barato y eficaz. Puesto que la mayoría de mutaciones causantes de enfermedad no afectan a sitios de restricción, este método es algo limitado y pueden emplearse otros procedimientos más nuevos. Por último, la técnica de Southern fue instrumental en el análisis de los **polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción** (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphisms*), que están presentes en todo el genoma humano como conse-

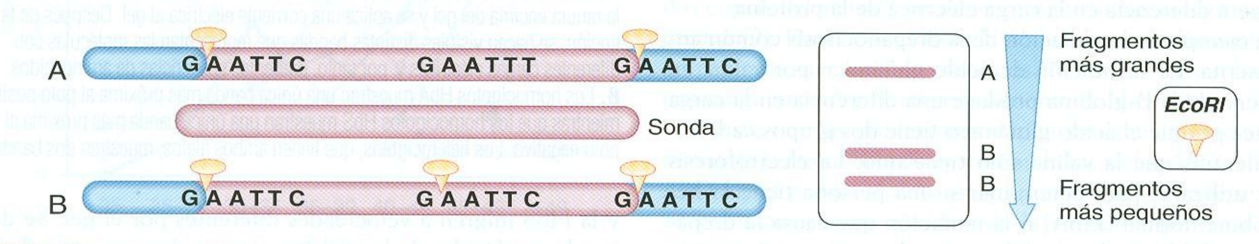


FIGURA 3-15
Corte del DNA por la enzima de restricción *Eco*RI. En **B**, la enzima divide las tres secuencias de reconocimiento GAATTC produciendo dos fragmentos más pequeños. En **A,** la secuencia media es GAATTT en lugar de GAATTC, por lo que la enzima no puede dividirla. El resultado es un único fragmento más largo.

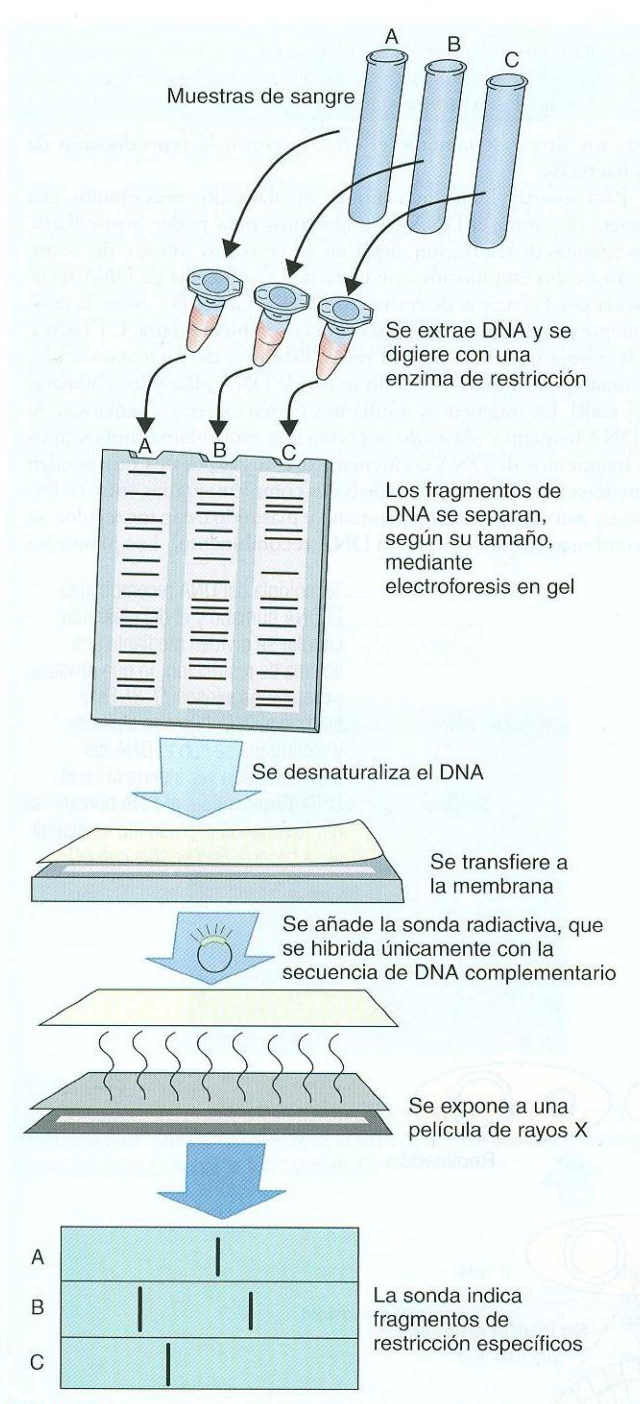


FIGURA 3-16
Digestión por enzima de restricción y técnica de Southern. Se extrae DNA de muestras de sangre de los sujetos A, B y C. El DNA es digerido por una enzima de restricción y luego se coloca en un gel. La electroforesis separa los fragmentos de DNA según su tamaño. El DNA se desnaturaliza y transfiere a una membrana sólida (técnica de Southern), donde se hibrida con una sonda radiactiva. La exposición a película de rayos X (autorradiografía) revela fragmentos específicos (bandas) de diferentes tamaños en los individuos A, B y C.

cuencia de la variación normal de secuencias de DNA. Estas variantes de secuencias se utilizaron para localizar numerosos genes causantes de enfermedades importantes, incluyendo los responsables de la fibrosis quística, la enfermedad de Huntington y la neurofibromatosis de tipo 1 (v. cap. 8).

Las enzimas de restricción pueden cortar el DNA en fragmentos, que se clasifican en función de su longitud por electroforesis, se transfieren a una membrana sólida (técnica de Southern) y se visualizan mediante el uso de sondas marcadas. Este proceso puede detectar deleciones o duplicaciones del DNA, así como polimorfismos en los sitios de restricción (RFLP).

Polimorfismos por repetición en tándem

El método antes descrito puede detectar polimorfismos que son reflejo de la presencia o ausencia de un sitio de restricción. Estos polimorfismos sólo tienen dos alelos posibles, lo que limita la cantidad de diversidad genética observable. Si un sistema polimórfico tuviera muchos alelos, en lugar de dos, podría observarse una mayor diversidad. Uno de estos sistemas explota los microsatélites y minisatélites que existen en el genoma. Como se comentó en el capítulo 2, se trata de regiones en las que se repite una y otra vez la misma secuencia de DNA, en tándem (fig. 3-19). Normalmente, los microsatélites están compuestos de unidades de sólo entre 2 y 5 pb de longitud, mientras que los minisatélites contienen unidades repetidas más largas. La variación genética medida es el número de repeticiones presentes en una región determinada, que varía sustancialmente de un individuo a otro: una región específica puede tener tan sólo dos o tres repeticiones o hasta 20 o más. Por tanto, estos polimorfismos pueden revelar un alto grado de variación genética. Los polimorfismos de minisatélites se denominan **número variable de repeticiones en tándem** (**VNTR**, del inglés *variable number of tandem repeats*), y los polimorfismos de microsatélites se denominan **polimorfismos por repeticiones cortas en tándem** (**STRP**, del inglés *short tandem repeat polymorphisms*). Los últimos son especialmente fáciles de analizar y se encuentran por millares distribuidos por todo el genoma humano. Estas propiedades los hacen útiles para mapear genes mediante el proceso de análisis de ligamiento, descrito en el capítulo 8. Ambos tipos de polimorfismos son útiles en aplicaciones forenses, como las pruebas de paternidad y la identificación de sospechosos criminales (cuadro 3-2).

Los VNTR son un tipo de polimorfismo que tiene su origen en números variables de repeticiones de minisatélites en una región específica del DNA. Los STRP son un tipo similar de polimorfismo que se debe a números variables de repeticiones de microsatélites más cortas. Puesto que los VNTR y los STRP pueden tener muchos alelos diferentes, son especialmente útiles en genética médica y medicina legal.

Polimorfismos de un único nucleótido

El tipo más numeroso de polimorfismo en el genoma humano consiste en variantes de un nucleótido único en un cromosoma, o **polimorfismos de único nucleótido** (**SNP**, del inglés *single nucleotide polymorphisms*). Se calcula que los SNP representan en torno a tres millones de diferencias, de media, entre pares individuales de humanos. Dado que el genoma humano consiste en 3.000 millones de pares de bases de DNA, esto significa que los humanos individuales difieren en 1 de cada 1.000 bases únicas aproximadamente. Los RFLP, que normalmente están

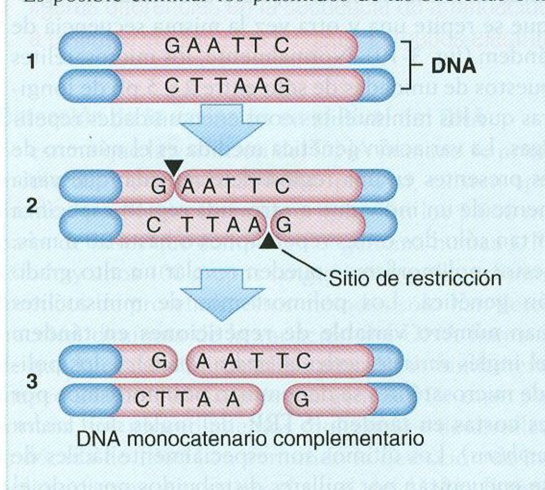
CUADRO 3-1
Ingeniería genética, DNA recombinante y clonación

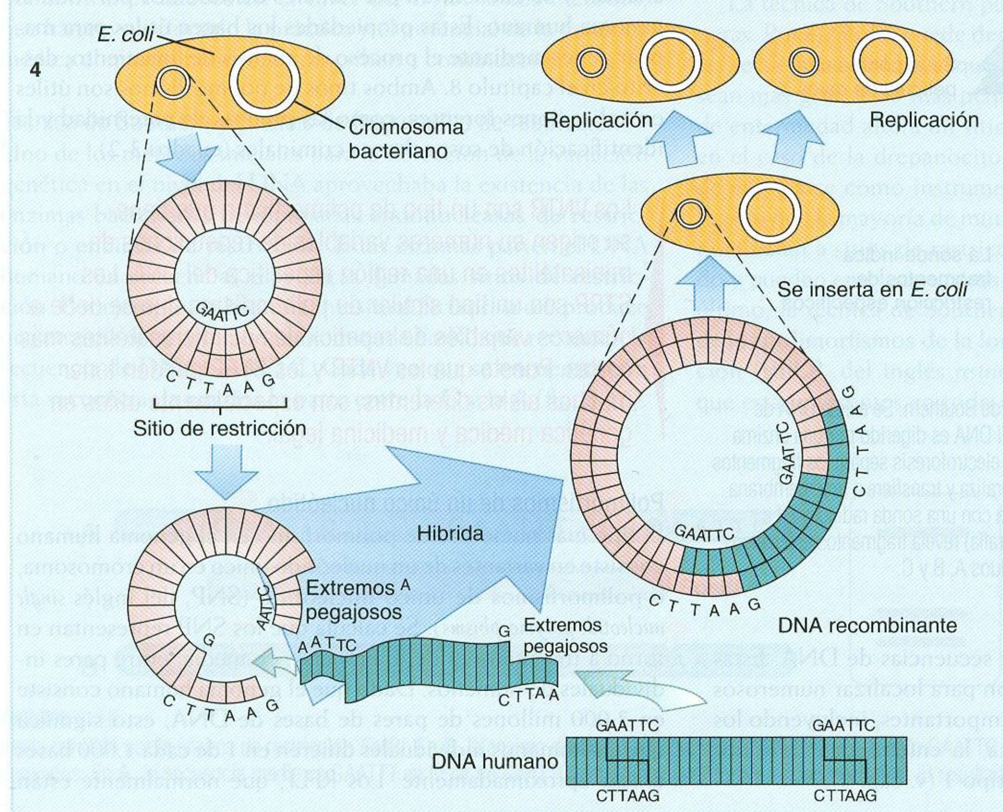
En las dos últimas décadas, la mayoría del público lego ha adquirido al menos una familiaridad pasajera con los términos «DNA recombinante», «clonación» e «ingeniería genética». En realidad, estos métodos se encuentran en el centro de lo que a menudo se denomina «nueva genética».

La **ingeniería genética** hace referencia a la alteración de los genes en laboratorio. Una alteración que tiene una importancia especial en la genética médica es la creación de **clones**. En resumen, un clon es una copia idéntica de una secuencia de DNA. La siguiente descripción esboza un método para clonar genes humanos.

Nuestro objetivo es insertar una secuencia de DNA humano en un organismo de reproducción rápida para poder crear copias (clones) del DNA con rapidez. Un sistema utilizado habitualmente para este propósito es el **plásmido**, un pequeño fragmento circular y autorreplicativo de DNA que reside en muchas bacterias. Es posible eliminar los plásmidos de las bacterias o inserirlos en ellas sin alterar seriamente el crecimiento o la reproducción de las bacterias.

Para insertar DNA humano en el plásmido, necesitamos una manera de cortar el DNA en fragmentos para poder manipularlo. Las enzimas de restricción, descritas en un punto anterior del texto, llevan a cabo esta función con eficacia. La secuencia de DNA reconocida por la enzima de restricción *Eco*RI, GAATTC, tiene la conveniente propiedad de que su secuencia complementaria, CTTAAG, es la misma secuencia pero al revés. Este tipo de secuencias se denominan **palíndromos**. Cuando se divide DNA plásmido o humano con *Eco*RI, los fragmentos resultantes tienen extremos pegajosos. Si el DNA humano y plásmido se cortan con esta enzima, ambos tipos de fragmentos de DNA contienen extremos expuestos que pueden someterse al emparejamiento de bases complementarias entre sí. Entonces, una vez que el DNA humano y plásmido están mezclados, se recombinan (de ahí el término **DNA recombinante**). Los plásmidos





Tecnología del DNA recombinante. El DNA humano y el del plásmido circular se dividen mediante una enzima de restricción, lo que produce extremos pegajosos *(1-3)*. Esto permite al DNA humano anillarse y recombinarse con el DNA del plásmido. Una vez insertado en el DNA del plásmido, el DNA humano se replica cuando el plásmido se inserta en la baceria *Escherichia coli (4)*.

resultantes contienen **insertos** de DNA humano. Los plásmidos vuelven a inserirse en bacterias, donde se reproducen con rapidez a través de la división celular natural. Así, se clona la secuencia de DNA humano, que se reproduce junto con el otro DNA del plásmido.

Al plásmido se lo denomina **vector**. Pueden emplearse otros tipos de vectores como vehículos de clonación, incluyendo **bacteriófagos** (virus que infectan bacterias), **cósmidos** (híbridos de fago y plásmido capaces de contener insertos de DNA relativamente grandes), **cromosomas artificiales de levadura** (YAC, del inglés *yeast artificial chromosomes*; vectores que se insertan en células de levadura y se comportan de manera muy similar a los cromosomas de levadura normales), **cromosomas artificiales bacterianos** (BAC, del inglés *bacterial artificial chromosomes*) y **cromosomas artificiales humanos** (v. caps. 8 y 13). Aunque los plásmidos y los bacteriófagos sólo pueden acomodar insertos relativamente pequeños (en torno a 10 y 20 kb, respectivamente), los cósmidos pueden contener insertos de aproximadamente 50 kb y los YAC de hasta 1.000 kb de longitud.

La clonación puede emplearse para crear las miles de copias de DNA humano necesarias para la técnica de Southern y otras aplicaciones de experimentación. Además, este método se emplea para crear productos terapéuticos diseñados genéticamente, como insulina, interferón, hormona de crecimiento humana, factor de coagulación VIII (utilizado en el tratamiento de la hemofilia A, un trastorno de la coagulación) y activador del plasminógeno tisular (una proteína disolvente de coágulos de sangre que ayuda a prevenir infartos e ictus). Cuando estos genes se clonan en bacterias u otros organismos, el organismo produce el producto génico humano junto con sus propios productos génicos. En el pasado, estos productos se obtenían a partir de sangre de donantes o de otros animales. Los procesos de obtención y purificación eran lentos y costosos, y en ocasiones los productos resultantes contenían sustancias contaminantes. Los productos génicos diseñados genéticamente se están convirtiendo con rapidez en una alernativa más barata, pura y eficaz.

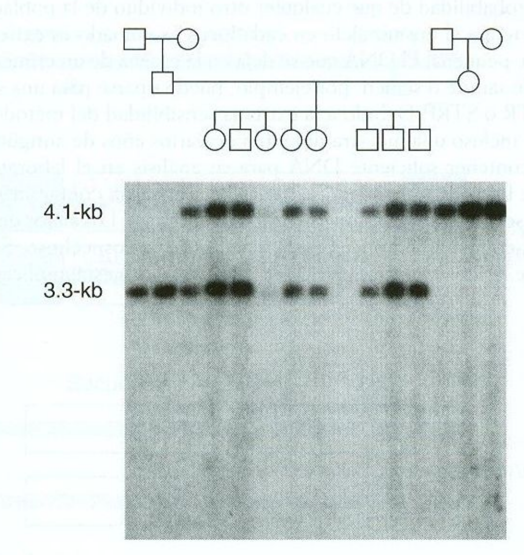


FIGURA 3-17
Autorradiografía que muestra las posiciones de una banda de 4,1 kb y una banda de 3,3 kb. Cada línea representa el DNA de un sujeto de la familia cuya genealogía aparece sobre la autorradiografía.

causados por diferencias de bases únicas que sólo se producen en los sitios de restricción, son un subconjunto del conjunto más general de los SNP. Estos polimorfismos, cuando aparecen en secuencias de DNA funcional, pueden causar enfermedades hereditarias, aunque la mayoría son inocuos. Cada vez más son detectados por los métodos de micromatrices, que se describen en un apartado posterior de este capítulo.

Variantes del número de copias

Se ha demostrado que hay otro tipo de variación del DNA que se produce con una frecuencia sustancial en el genoma humano. Las **variantes del número de copias** (**CNV**, del inglés *copy number variants*), que consisten en segmentos de DNA de más de 1.000 pb de longitud, están presentes en algunas personas y ausentes en otras. También pueden darse en más de una copia en una persona. Se estima que las CNV representan al menos cuatro millones de pares de bases de diferencia, de media, entre los humanos individuales. Así, suponen una variación total ligeramente superior en las secuencias de DNA humano que los SNP. Se ha puesto de manifiesto que algunas CNV están asociadas a enfermedades hereditarias. En la figura 3-20 se subrayan las diferencias entre RFLP, repeticiones en tándem, SNP y CNV.

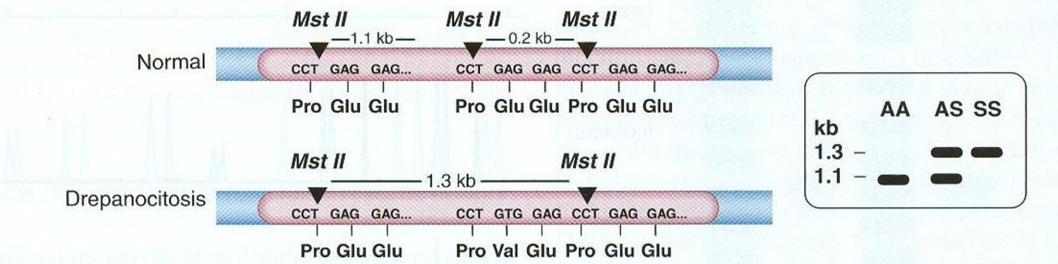


FIGURA 3-18
División del DNA de la β-globina por la enzima de restricción *Mst*II. Los individuos normales tienen ácido glutámico en la posición 6 del polipéptido de la β-globina. El ácido glutámico está codificado por la secuencia de DNA GAG. La mutación de la anemia drepanocítica resulta en la secuencia GTG en este sitio en lugar de GAG, por lo que el ácido glutámico es reemplazado por valina. La enzima de restricción *Mst*II reconoce la secuencia de DNA CCTNAGG (la *N* significa que la enzima reconocerá cualquier base de DNA, incluyendo la G, en esta posición). Así, *Mst*II reconoce y divide la secuencia de DNA del cromosoma normal en este sitio, así como en los sitios de restricción de cada lado. La mutación de la anemia drepanocítica elimina un sitio de reconocimiento de la *Mst*II, lo que produce un fragmento más largo de 1,3 kb. La secuencia normal de DNA incluye el lugar de restricción (esto es, la secuencia CCTGAG en lugar de CCTGTG), por lo que se produce un fragmento más corto de 1,1 kb. Por consiguiente, en la autorradiografía, los homocigotos de células falciformes presentan una única banda de 1,3 kb, los homocigotos normales una única banda de 1,1 kb y los heterocigotos las bandas de 1,1 kb y 1,3 kb. Puesto que los fragmentos más cortos migran más rápido en un gel, los dos tamaños de fragmentos pueden distinguirse con facilidad tras la hibridación de la transferencia con una sonda que contiene DNA del gen de la β-globina. Obsérvese que la configuración de las bandas, basada en las diferencias en las secuencias de DNA, es similar a la que se da en la figura 3-14, que se basa en las secuencias de aminoácidos de la hemoglobina detectadas mediante electroforesis de proteínas.

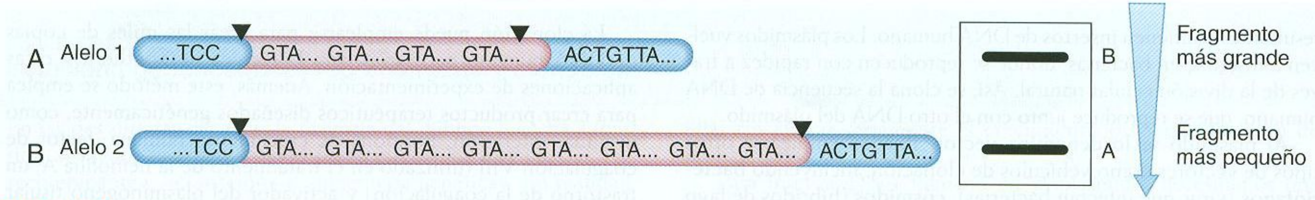
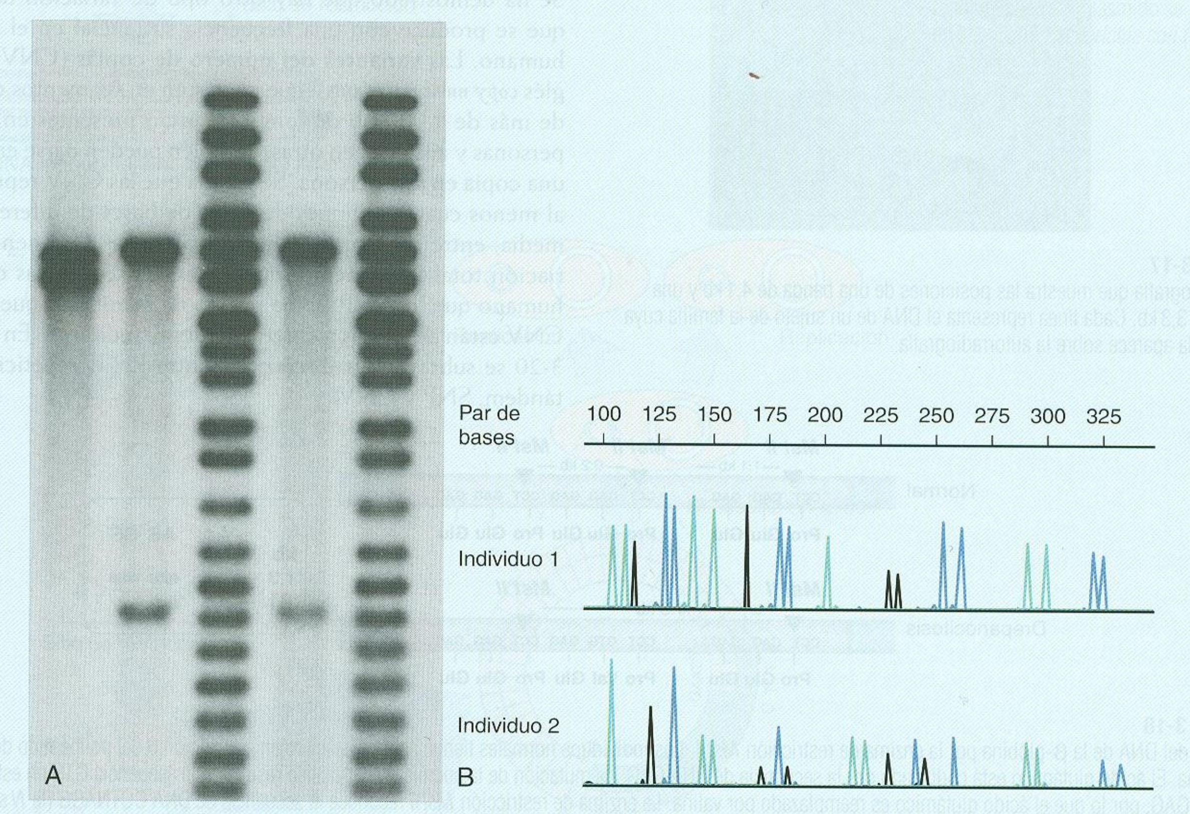


FIGURA 3-19
Polimorfismos por repetición en tándem. El distinto número de repeticiones en tándem en el DNA de las dos copias de un cromosoma crea bandas de diferente longitud (**A** y **B**). Tras la amplificación y el marcado de la región que contiene el polimorfismo, los fragmentos de longitudes diferentes se separan por electroforesis y se visualizan en una autorradiografía.

CUADRO 3-2
Los perfiles del DNA en la medicina legal

Debido a la gran cantidad de polimorfismos observados en el genoma humano, es prácticamente seguro que cada uno de nosotros es genéticamente único (con la excepción de los gemelos idénticos, cuyas secuencias de DNA son casi siempre idénticas). Así, la variación genética podría emplearse para identificar individuos, de la misma manera que lo hace la huella dactilar convencional. Puesto que puede hallarse DNA en cualquier muestra de tejido, incluyendo sangre, semen y cabello*, la variación genética tiene un potencial importante en las aplicaciones forenses (p. ej., casos criminales, pruebas de paternidad, identificación de víctimas de accidentes). Los VNTR y STRP, con sus numerosos alelos, son muy útiles a la hora de determinar un **perfil del DNA** muy específico.

El principio subyacente al perfil del DNA es bastante simple. Si examinamos suficientes polimorfismos en un individuo determinado, la probabilidad de que cualquier otro individuo de la población general tenga el mismo alelo en cada locus examinado es extremadamente pequeña. El DNA que se deja en la escena de un crimen en forma de sangre o semen, por ejemplo, puede tiparse para una serie de VNTR o STRP. Debido a la extrema sensibilidad del método de la PCR, incluso una muestra diminuta de varios años de antigüedad puede contener suficiente DNA para su análisis en el laboratorio (aunque hay que un cuidado extremo para evitar la contaminación cuando se utiliza la PCR con este tipo de muestras). Los alelos detectados se comparan entonces con los alelos de un sospechoso. Si los alelos de las dos muestras coinciden, el sospechoso está implicado.



Perfiles del DNA. A, Una autorradiografía revela que el patrón de las bandas del sospechoso *A* no coincide con el DNA obtenido en la escena del crimen (*C*), mientras que el patrón de las bandas del sospechoso *B* sí que lo hace. En la práctica, se analizan varios números variables de repeticiones en tándem (VNTR) o polimorfismos de repeticiones en tándem (STRP) para reducir la posibilidad de una falsa coincidencia. (Por cortesía de Jay Henry, Criminalistics Laboratory, Department of Public Safety, State of Utah.). B, Los STRP se analizan habitualmente utilizando un instrumento de gel capilar. El perfil del STRP resultante aparece en forma de electroferograma, en el que las ubicaciones de los picos indican la longitud de cada alelo del STRP.

Una cuestión clave es si otra persona de la población general podría tener los mismos alelos que el sospechoso. ¿Podría el perfil del DNA implicar falsamente a la persona equivocada? En los casos criminales, se calcula la probabilidad de obtener una coincidencia de alelos con un miembro aleatorio de la población. Debido al alto grado de variación alélica en los VNTR y STRP, normalmente esta probabilidad es muy pequeña. Un conjunto de sólo cuatro loci de VNTR suele arrojar una probabilidad de coincidencia aleatoria de uno entre un millón aproximadamente. El uso de 13 STRP, como actualmente es la práctica habitual, arroja una coincidencia aleatoria cercana a uno entre un billón. Siempre que se emplee un número de loci lo bastante grande en condiciones de laboratorio bien controladas, y que los datos se obtengan y evalúen con cuidado, los perfiles del DNA pueden proporcionar pruebas muy útiles en la medicina legal. En la actualidad, los perfiles del DNA se utilizan en miles de casos criminales cada año.

Aunque tendemos a pensar en estas pruebas en términos de identificar al culpable, hay que tener en cuenta que, cuando no se obtiene una coincidencia, el sospechoso puede ser exonerado. Además, las pruebas de DNA posteriores a la condena han provocado la liberación de centenares de personas que fueron encarceladas por error. Así, los perfiles del DNA también pueden beneficiar al inocente.

**Incluso las huellas dactilares que se dejan en una escena del crimen contienen a veces DNA suficiente para su amplificación por PCR y la determinación de su perfil.*

FIGURA 3-20
A, Los polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción (RFLP) tienen su origen en las diferencias de las secuencias de DNA que se dan en los sitios de restricción en el genoma humano. Las ubicaciones de estos sitios se identifican mediante la hibridación de los fragmentos de restricción con sondas clonadas. **B,** Las repeticiones en tándem consisten en segmentos breves de DNA (microsatélites) o segmentos algo más largos (minisatélites, cuya longitud puede ser de entre 14 y 500 pb) que se repiten una y otra vez, en tándem. **C,** Las variantes del número de copias (CNV) representan las diferencias en las cantidades de segmentos repetidos más largos de DNA (entre > 1.000 y 2 millones de pares de bases). **D,** Los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) son variaciones de una única base en el genoma.

Los SNP constituyen el tipo más frecuente de variación en el genoma humano. Las CNV consisten en diferencias en el número de secuencias de DNA repetidas de más de 1.000 pb de longitud.

Amplificación del DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa

Debido al tamaño diminuto de la molécula de DNA, no es posible visualizar la variación del DNA (variación de los pares de bases) directamente. Todos los métodos que evalúan la variación del DNA implican una valoración indirecta, como el uso de sondas marcadas para que se unan a regiones específicas del DNA en la técnica de Southern.

Casi todos los métodos para visualizar la variación del DNA requieren el marcado indirecto del DNA. Para observar los marcadores, deben realizarse múltiples copias. Por ejemplo, pueden emplearse bacterias para realizar miles de copias clonadas de las sondas marcadas que se utilizan en la técnica de Southern. No obstante, este proceso (v. cuadro 3-1) requiere mucho tiempo, a menudo varios días o más, y normalmente necesita una cantidad relativamente grande de DNA del sujeto (varios microgramos). A mediados de la década de 1980 se desarrolló un proceso alternativo, la **reacción en cadena de la polimerasa** (**PCR**, del inglés *polymerase chain reaction*), que ha hecho la detección de la variación genética en el nivel del DNA mucho más eficiente. Esencialmente, la PCR es un medio artificial de replicar una **secuencia de DNA** breve específica (varias kilobases o menos) con gran rapidez, de manera que se realizan millones de copias de la secuencia.

El proceso de la PCR, resumido en la figura 3-21, requiere cuatro componentes:

- Dos **cebadores**, cada uno de los cuales consta de 15 a 20 bases de DNA. Estas pequeñas secuencias de DNA se denominan **oligonucleótidos** (*oligo* significa «unos pocos»). Los cebadores corresponden a las secuencias de DNA inmediatamente adyacentes a la secuencia en cuestión (p. ej., la secuen-

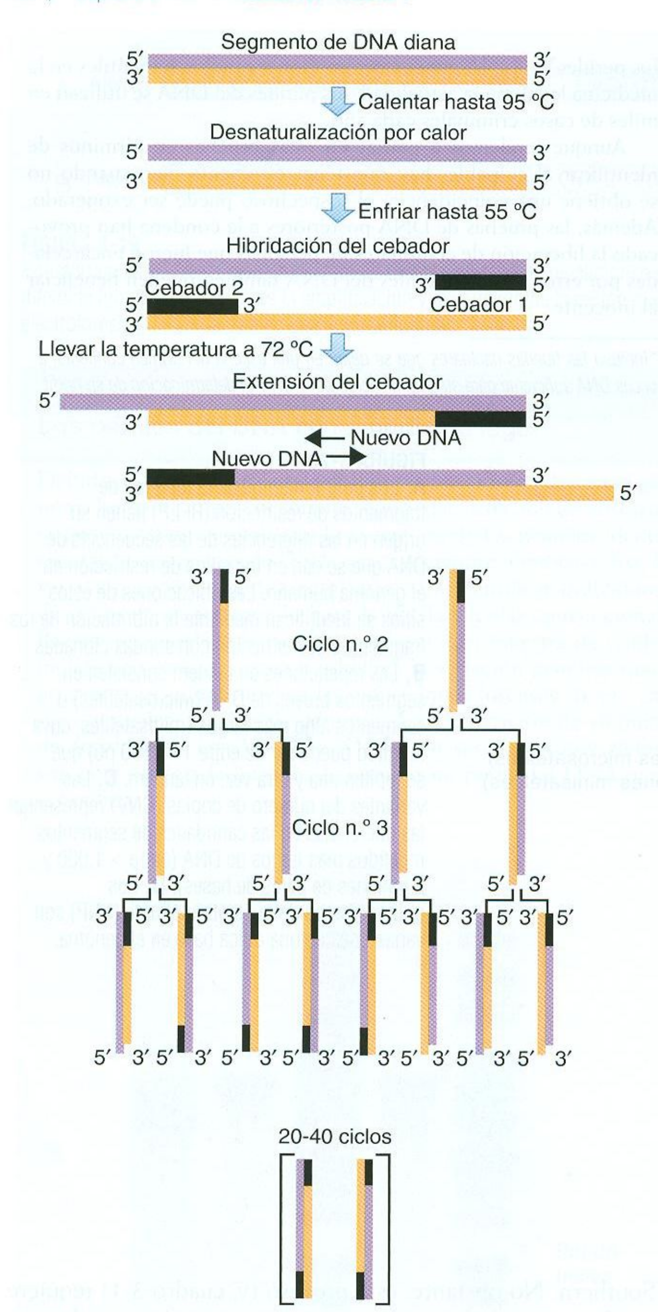


FIGURA 3-21
Proceso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El DNA genómico primero se calienta y desnaturaliza hasta formar hebras simples. En la fase de hibridación, el DNA se enfría, lo que permite su hibridación con las secuencias cebadoras adyacentes a la región de interés. Entonces la reacción se calienta hasta una temperatura intermedia de extensión a partir de los cebadores, en la que la DNA polimerasa añade bases libres en la dirección 3' a lo largo de cada hebra simple, empezando por el cebador. Se forman fragmentos de DNA de extremos romos que sirven de plantilla para el siguiente ciclo de calentamiento y enfriamiento. Los ciclos repetidos producen un gran número de fragmentos de DNA unidos en cada extremo por la secuencia del cebador.

cia que contiene un polimorfismo de repetición en tándem o una mutación causante de enfermedad). Los oligonucleótidos cebadores se sintetizan mediante un aparato de laboratorio.

- DNA polimerasa. Una forma termoestable de esta enzima, derivada inicialmente de la bacteria *Thermus aquaticus*, lleva a cabo el vital proceso de la replicación del DNA (aquí llamado **extensión a partir del cebador**).
- Un gran número de nucleótidos de DNA libres.
- DNA genómico de un individuo. Debido a la extrema sensibilidad de la PCR, la cantidad de DNA puede ser muy pequeña.

El DNA genómico primero se calienta hasta una temperatura relativamente elevada (en torno a 95 °C), de manera que se desnaturaliza y pasa a ser monocatenario. Entonces el DNA monocatenario se enfría hasta una temperatura de entre 35 y 65 °C aproximadamente, mientras se expone a grandes cantidades de cebadores monocatenarios, que se hibridan en una ubicación específica del DNA genómico que contiene las bases complementarias adecuadas. A continuación, el DNA se calienta hasta una temperatura intermedia (de 70 a 75 °C). En presencia de un gran número de nucleótidos libres de DNA, a esta temperatura, la DNA polimerasa sintetiza una nueva hebra de DNA, extendiéndose a partir de la secuencia cebadora. El DNA sintetizado consiste en una doble hebra que tiene el extremo 5' del cebador en un extremo, seguido de las bases añadidas mediante la extensión del cebador por la DNA polimerasa. Este DNA bicatenario se calienta de nuevo hasta temperaturas elevadas y se desnaturaliza. Se repite el ciclo de calentamiento y enfriamiento. Ahora, el DNA sintetizado sirve de plantilla para futuras síntesis. A medida que se repiten los ciclos de enfriamiento y calentamiento, los productos del DNA ligado al cebador se amplifican de manera geométrica: el número de copias se duplica en cada ciclo (es decir, 2, 4, 8, 16, etc.). De ahí que el proceso se denomine *reacción en cadena*. Normalmente, los ciclos se repiten entre 10 y 30 veces, produciendo millones de copias del DNA original. En resumen, el proceso de la PCR consiste en tres pasos básicos: desnaturalización del DNA a alta temperatura, hibridación del cebador a baja temperatura y extensión a partir del cebador a temperatura intermedia. El resultado es un producto que consiste casi exclusivamente en una secuencia concreta de DNA.

Dado que cada ciclo de calentamiento y enfriamiento requiere como máximo unos minutos, una única molécula de DNA puede amplificarse hasta millones de copias en sólo unas horas. Al ser un procedimiento sencillo y enteramente independiente, se han desarrollado máquinas económicas para automatizarlo por completo. Una vez amplificado el DNA, puede analizarse de diversas maneras.

La PCR cuenta con varias ventajas sobre los métodos más antiguos. En primer lugar, puede emplearse con cantidades muy pequeñas de DNA (normalmente nanogramos, a diferencia de los microgramos necesarios para la clonación). La cantidad de DNA de una mancha de sangre de varios años de antigüedad, un solo cabello o incluso el reverso de un sello de correos pegado suele ser suficiente para el análisis. En segundo lugar, al no requerir clonación, el procedimiento es mucho más rápido que los métodos más antiguos. Las pruebas genéticas de la drepanocitosis, por ejemplo, pueden llevarse a cabo en un solo día con PCR. Por último, puesto que la PCR puede hacer grandes cantidades de DNA de gran pureza, es menos frecuente que haya que usar sondas radiactivas para detectar secuencias de DNA o mutaciones específicas. En su lugar, pueden utilizarse sustancias no radiactivas, más seguras, como la biotina.

La PCR presenta algunos inconvenientes. Para empezar, su síntesis requiere conocer la secuencia de DNA adyacente al DNA en cuestión. Si no se dispone de información sobre la secuencia, hay que usar otros métodos. Además, la extrema sensibilidad de la PCR hace que sea susceptible a la contaminación en el laboratorio. Normalmente se toman varias precauciones contra la contaminación. Por último, dado que puede ser difícil aplicar la PCR a secuencias de más de unas kilobases de longitud, normalmente no es útil para detectar deleciones más grandes (esto es, resulta difícil o imposible amplificar la secuencia normal, más larga). Es necesario utilizar la técnica de Southern u otros métodos en su lugar.

Al ser una técnica tan potente y versátil, en la actualidad la PCR se utiliza extensamente en el diagnóstico de la enfermedad genética, en medicina legal y en genética evolutiva. Ha sustituido a la técnica de Southern en muchas aplicaciones y ahora se utiliza para analizar los RFLP y VNTR. La PCR es tan sensible que se ha empleado para analizar el DNA de momias antiguas e incluso de más de una decena de especímenes de Neanderthal de más de 30.000 años de antigüedad. El análisis de estos especímenes reveló que los humanos modernos son genéticamente bastante distintos de los Neanderthales y, por tanto, es improbable que desciendan directamente de ellos.

La PCR es un método cómodo y eficaz para realizar millones de copias de una secuencia corta de DNA. Se utilizan ciclos de calentamiento y enfriamiento para desnaturalizar el DNA y luego construir nuevas copias de una secuencia específica unida a un cebador. Gracias a su velocidad y su facilidad de uso, hoy en día el empleo de este procedimiento está muy extendido para evaluar la variación genética, diagnosticar enfermedades genéticas y realizar investigaciones forenses.

Secuenciación del DNA

En muchos estudios genéticos, el objetivo primario es determinar la secuencia real de los pares de bases de DNA que componen un gen o parte de un gen. La **secuencia de DNA** puede indicar muchas cosas sobre la naturaleza de una mutación específica, la función de un gen y el grado de similitud de éste con otros genes conocidos. En primer lugar, describimos un procedimiento que se ha empleado extensamente para determinar secuencias de DNA.

El **método de los didesoxinucleótidos** de la secuenciación del DNA, inventado por Frederick Sanger, utiliza los didesoxinucleótidos terminadores de síntesis de la cadena de DNA. Químicamente, son bastante similares a los desoxinucleótidos normales, excepto en que les falta un grupo hidroxilo. Esto impide la formación posterior de enlaces fosfodiéster con bases libres de DNA. Así, aunque los didesoxinucleótidos pueden incorporarse en una hélice creciente de DNA, una vez incluidos no es posible añadir otros nucleótidos.

Se emplean cuatro didesoxinucleótidos diferentes, cada uno de los cuales corresponde a uno de los cuatro nucleótidos (A, C, G y T). El DNA monocatenario cuya secuencia deseamos determinar está mezclado con cebadores marcados, DNA polimerasa, nucleótidos normales y un tipo de didesoxinucleótido (fig. 3-22). El cebador se hibrida en la posición complementaria adecuada del DNA monocatenario, y la DNA polimerasa añade bases libres a la molécula creciente de DNA, como en el proceso de la PCR. En cualquier posición determinada, un nucleótido normal o el didesoxinucleótido correspondiente pueden incorporarse a la cadena; es un proceso aleatorio. Sin embargo, una vez que se incorpora un didesoxinucleótido, la cadena se termina. Así, el procedimiento produce fragmentos de DNA de longitud variable, cada uno de los cuales termina con el mismo didesoxinucleótido.

Los fragmentos de DNA pueden separarse en función de su longitud mediante electroforesis, como se ha comentado antes. Tienen lugar cuatro reacciones de secuenciación diferentes, una para cada base. Los fragmentos obtenidos de cada reacción experimentan la electroforesis lado a lado en el mismo gel, de modo que es posible comparar la posición de cada fragmento. Puesto que cada banda corresponde a una cadena de DNA que termina con una base única, puede leerse la secuencia de DNA observando el orden de las bandas en el gel después de una autorradiografía u otros métodos de detección (en una autorradiografía, un marcador radiactivo unido al cebador indica la posición del fragmento en la película). Normalmente es posible secuenciar varios centenares de pares de bases en una serie de reacciones.

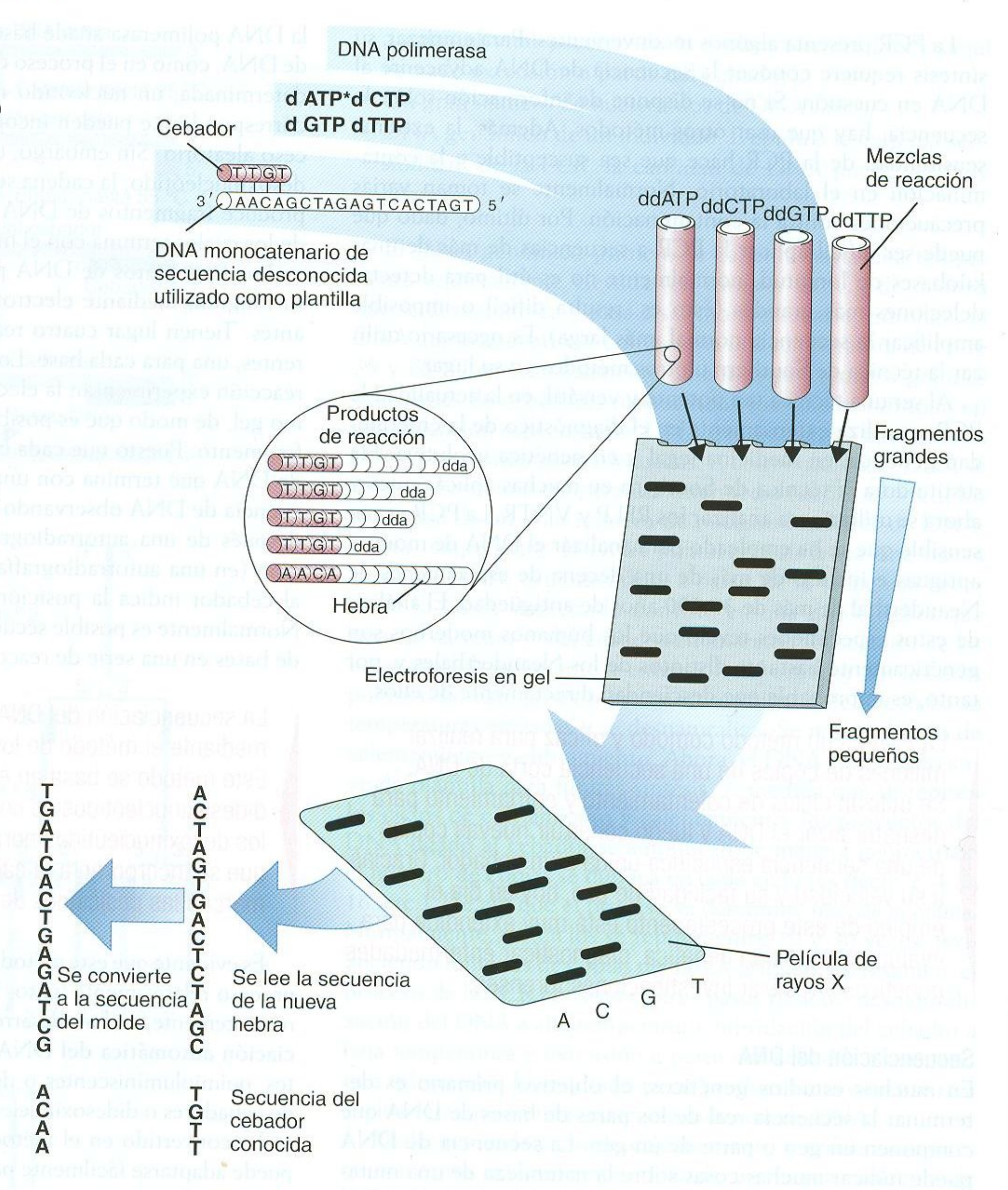
La secuenciación del DNA puede llevarse a cabo mediante el método de los didesoxinucleótidos. Este método se basa en el hecho de que los didesoxinucleótidos se comportan de manera similar a los desoxinucleótidos normales, excepto en que, una vez que se incorporan a la cadena de DNA, la terminan. Así, marcan las posiciones de bases específicas.

Es evidente que este método de secuenciación del DNA es un proceso relativamente lento, laborioso y proclive al error. Más recientemente, se han desarrollado estrategias para la **secuenciación automática del DNA** que utilizan sistemas fluorescentes, quimioluminiscentes o de detección colorimétrica. El uso de cebadores o didesoxinucleótidos marcados con fluorocromo se ha convertido en el método más popular, en parte porque puede adaptarse fácilmente para la automatización rápida.

Normalmente se secuencia una plantilla de DNA usando un método similar al paso de extensión a partir de cebadores de la PCR. Cada uno de los cuatro nucleótidos distintos puede marcarse con un fluorocromo que emite un espectro definido de luz. Los productos de la reacción marcada con fluorocromo se someten a electroforesis en un gel de poliacrilamida muy delgado; cuando migran a través de una ventana, los excita un rayo de luz láser. La luz emitida es captada por una cámara digital para su traducción en señal electrónica y se genera una imagen de gel compuesta. Esta imagen de gel se analiza para producir un gráfico en el cual cada uno de los cuatro nucleótidos diferentes aparece como un pico de diferente color (fig. 3-23). Los secuenciadores automáticos también pueden adaptarse para analizar STRP, SNP y otros tipos de polimorfismos.

En otro método de secuenciación automática, las muestras de DNA se someten a electroforesis en tubos de vidrio muy delgado (capilares) en lugar de geles de poliacrilamida. Dado que los tubos son muy delgados, durante la electroforesis se genera relativamente poco calor. En consecuencia, la **secuenciación capilar** es muy rápida.

FIGURA 3-22
Secuenciación del DNA mediante el método de los didesoxinucleótidos (Sanger). Se añade un cebador marcado al DNA monocatenario cuya secuencia se desconoce. La DNA polimerasa añade bases libres a la hebra simple mediante el emparejamiento de bases complementarias. Tienen lugar cuatro reacciones diferentes, correspondientes a los cuatro didesoxinucleótidos (ddATP, ddCTP, ddGTP y ddTTP). Cada uno de ellos termina la secuencia de DNA cuando se incorpora en lugar del desoxinucleótido normal (dATP, dCTP, dGTP y dTTP, que corresponden a las bases A, C, G y T, respectivamente). El proceso da lugar a fragmentos de longitud variable, que pueden separarse mediante electroforesis. La posición de cada fragmento está indicada por la emisión de partículas radiactivas del marcador, lo que permite leer directamente la secuencia de DNA.



C T C C A G C C G C C

FIGURA 3-23
Datos analizados de un único molde de DNA secuenciado en un secuenciador automático de DNA. Los picos de diferentes colores representan la identidad y la ubicación relativa de los distintos nucleótidos en la secuencia de DNA. Por ejemplo, el pico de la parte superior izquierda es azul e identifica la posición de una citosina. El pico siguiente es rojo e indica la presencia de una timina. Esta asignación de bases continúa hasta que se llega al final de la plantilla de DNA (normalmente, unos centenares de pares de bases).

Mediante el empleo de ordenadores y de tecnología automática avanzada, este tipo de planteamientos ha incrementado considerablemente la velocidad potencial de la secuenciación del DNA. Estos procedimientos han permitido la secuenciación de los 3.000 millones de pares de bases del DNA humano.

La secuenciación automática del DNA, con marcadores fluorescentes y detección por láser, aumenta considerablemente la velocidad y la eficiencia del proceso de secuenciación.

Detección de mutaciones en el nivel del DNA

Con frecuencia la detección de mutaciones o polimorfismos en las secuencias de DNA es un paso fundamental para entender cómo un gen causa una enfermedad específica. Los nuevos métodos moleculares han generado varios procedimientos para detectar la variación en las secuencias de DNA. Muchos de los métodos resumidos en la tabla 3-3 permiten la detección rápida y eficiente de la presencia de mutaciones. Estos métodos pueden indicar indirectamente la existencia y ubicación de una mutación, tras lo cual es posible secuenciar el DNA en la región indicada para identificar la mutación específica. La secuenciación directa del DNA constituye un medio útil y exacto para detectar mutaciones, y se considera el método definitivo para identificar y verificar las mutaciones. A medida

TABLA 3-3
Métodos de detección de mutaciones

Procedimiento	Descripción breve	Aplicación
Técnica de Southern	Digestión del DNA de prueba con enzima de restricción; resolución de fragmentos con electroforesis con gel de agarosa; transferencia de DNA a membrana de nailon e hibridación de sonda marcada a fragmentos de DNA	Detección de inserciones, deleciones, reordenamiento; ordenación de fragmentos de DNA en un mapa físico
Análisis del tamaño de producto de la PCR	Los productos de la PCR se clasifican según su tamaño mediante electroforesis en un gel de agarosa o poliacrilamida	Detección de pequeñas inserciones y deleciones y expansiones por repetición de tripletes
Secuenciación directa del DNA	Determinación del orden linear de los nucleótidos del DNA de prueba; detección de nucleótidos específicos mediante división química, terminación de didesoxi-cadenas o colorante de fluorocromo	Detección de inserciones, deleciones, mutaciones puntuales, reordenamientos
División de emparejamientos erróneos de DNA	Hibridación de una sonda marcada para el DNA de prueba; división del DNA en el sitio del emparejamiento erróneo de pares de bases	Detección de pequeñas inserciones o deleciones, mutaciones puntuales
Hibridación de oligonucleótidos específicos de alelos (ASO)	Hibridación preferencial de la sonda marcada para el DNA de prueba con composición de bases complementarias únicamente	Detección de alelos de composición conocida
Amplificación múltiple de sondas dependientes de ligación (MLPA)	Ligación de fragmentos de DNA tras la hibridación de sondas específicas para una región	Detección de deleciones y duplicaciones de exones o genes completos
Espectrometría de masas	Detección de masas físicas de hebras codificantes y no codificantes del DNA de prueba.	Detección de pequeñas inserciones o deleciones, mutaciones puntuales
Hibridación de micromatrices de DNA	Hibridación del DNA de prueba en matrices de oligonucleótidos ordenadas en chips de silicona o portas de cristal	Detección de SNP, CNV, diferencias de expresión
Truncamiento de proteínas	El DNA de prueba se utiliza para hacer DNA complementario (cDNA) mediante RT-PCR con cebador 5' con activador T7; el cDNA se traduce y el producto se resuelve mediante SDS-PAGE	Detección de mutaciones del marco de lectura, el sitio de *splicing* o finalizadoras que truncan el producto proteico

RT-PCR, transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa; SDS-PAGE, electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio.

que baja su precio, la secuenciación directa del DNA se usa con mayor frecuencia.

Ha habido un gran progreso en la fabricación de **micromatrices o *microarrays* de DNA** (también denominadas **chips de DNA**) y su utilización para la detección de mutaciones (fig. 3-24). Para crear una micromatriz de DNA, unos robots colocan oligonucleótidos monocatenarios en un pequeño porta de cristal. Un único porta (1 cm^2) puede contener millones de oligonucleótidos diferentes. Estos oligonucleótidos consisten en secuencias de DNA normal, así como en secuencias de DNA que contienen mutaciones causantes de enfermedad conocidas. El DNA monocatenario marcado con fluorescencia de un sujeto se hibrida con los oligonucleótidos del porta para determinar si el DNA se hibrida con los oligonucleótidos normales o mutados, y el patrón de las señales de hibridación se analiza mediante ordenador. Con la tecnología actual, es posible colocar suficientes sondas en una única micromatriz para analizar la variación presente en un millón de SNP de un individuo. Las micromatrices se emplean también para examinar las variantes del número de copias, los patrones de metilación en el genoma de una persona y la variación genética en diversos microorganismos patógenos. Una diferencia clave entre las micromatrices y los métodos resumidos en el párrafo anterior es que normalmente las primeras analizan mutaciones conocidas incorporadas en sondas de oligonucleótidos. Las micromatrices convencionales no pueden detectar una mutación rara no identificada previamente.

Otra aplicación de las micromatrices de DNA es determinar qué genes se están expresando (es decir, transcribiendo) en una muestra tisular determinada (p. ej., de un tumor). El mRNA del tejido se extrae y utiliza como plantilla para formar una secuencia de DNA complementario, que a continuación se hibrida en el porta con oligonucleótidos que representan muchos genes diferentes. El patrón de las posibles señales de hibridación indica qué genes están expresando en la muestra de tejido. El método de las micromatrices de DNA ofrece una velocidad extraordinaria, la miniaturización y la precisión del análisis computarizado de las mutaciones. Las pruebas de detección de mutaciones específicas, un aspecto importante del diagnóstico genético, se analizan en más detalle en el capítulo 13.

Pueden emplearse muchos procedimientos para detectar mutaciones en las secuencias de DNA. Incluyen la técnica de Southern, la secuenciación directa del DNA y el análisis de micromatrices o *microarrays*. Las micromatrices se utilizan en la detección de mutaciones, el análisis de la expresión génica y otras muchas aplicaciones.

VARIACIÓN GENÉTICA EN LAS POBLACIONES

Aunque la mutación es la fuente última de la variación genética, no puede explicar por sí sola las importantes diferencias existentes en la incidencia de muchas enfermedades genéticas entre distintos grupos étnicos. ¿Por qué, por ejemplo, la dre-

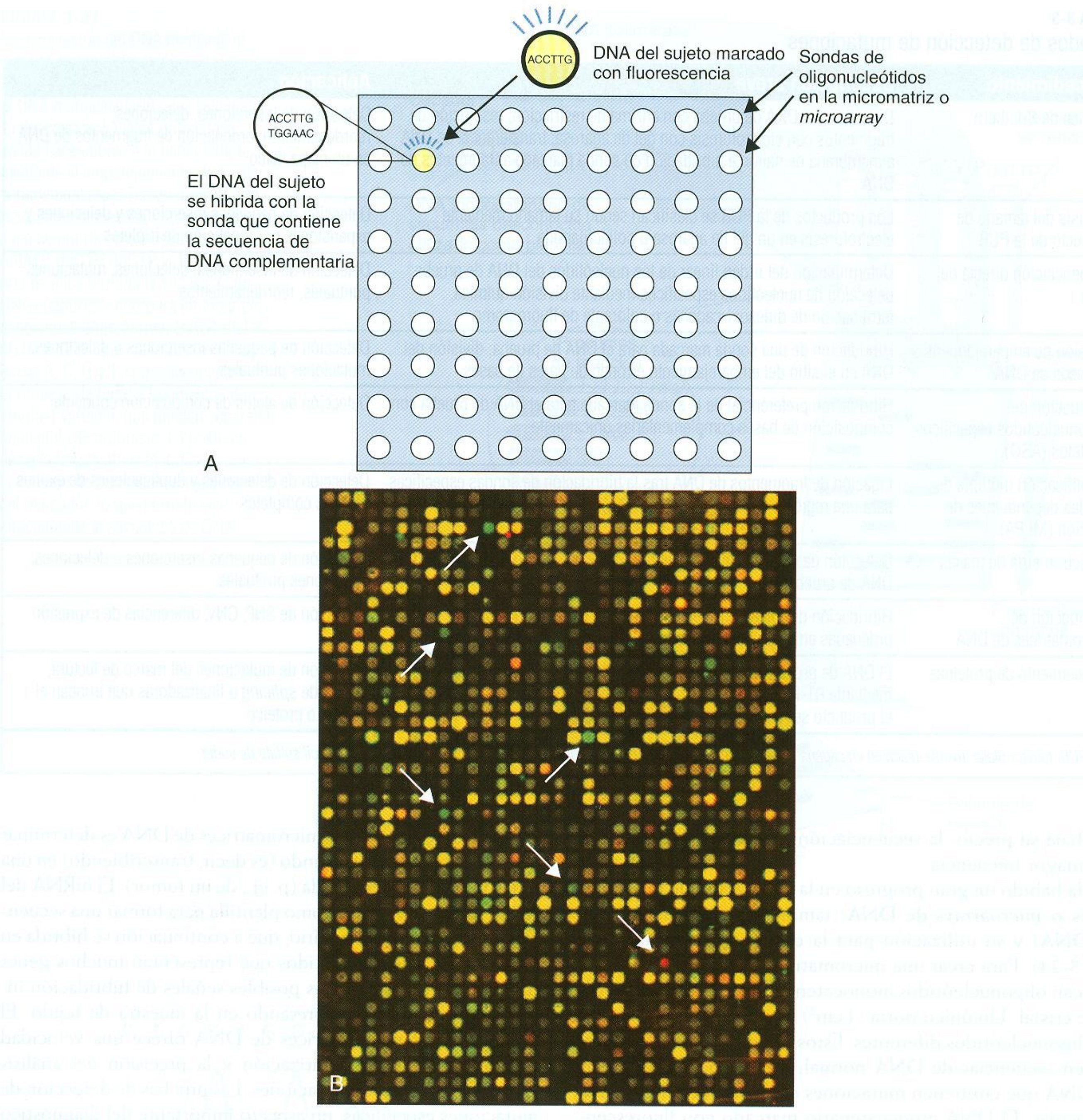


FIGURA 3-24
A, Diagrama esquemático de una micromatriz o *microarray*. Se colocan o sintetizan oligonucleótidos en un chip. A continuación, se los expone a DNA marcado de un sujeto. La hibridación sólo se produce si el oligonucleótido contiene una secuencia de DNA complementaria a la del DNA del sujeto. El marcador fluorescente señala la ubicación de la secuencia de oligonucleótidos complementarios en el chip. **B,** Micromatriz que contiene 36.000 oligonucleótidos. Esta micromatriz se expuso a DNA de fibroblastos normales (*rojo*, v. *flechas*) y fibroblastos de un paciente con enfermedad de Niemann-Pick de tipo C *(verde)*. Las flechas señalan las regiones con una fuerte señal de hibridación con DNA normal o de la enfermedad. Esta micromatriz se utilizó para buscar los genes que están altamente expresados en los fibroblastos de los pacientes.

panocitosis está presente aproximadamente en 1 de cada 600 afroamericanos, pero es rara en los europeos septentrionales? ¿Por qué la fibrosis quística es 40 veces más frecuente en los europeos que en los asiáticos? En esta sección se introducen los conceptos que explican estas diferencias. El estudio de la variación genética en la población es un tema importante de la **genética poblacional**.

Conceptos básicos de la probabilidad

La probabilidad desempeña un papel fundamental en la genética, porque nos ayuda a comprender la transmisión de los genes a lo largo de las generaciones y ayuda a explicar y analizar la variación genética en las poblaciones. Asimismo, es útil en la evaluación del riesgo, una parte importante de la genética médica. Por ejemplo, habitualmente el médico o asesor genético

suele informar a las parejas sobre el riesgo de tener un hijo con un trastorno genético. La **probabilidad** se define como la proporción de veces que se produce un resultado específico en una serie de sucesos. Así, podemos hablar de la probabilidad de obtener un 4 cuando se tira un dado o la probabilidad de que una pareja tenga un hijo y no una hija. Dado que las probabilidades son proporciones, se sitúan entre 0 y 1, ambos inclusive.

Durante la meiosis, un miembro de un par de cromosomas se transmite a cada espermatozoide u óvulo. La probabilidad de que se transmita un miembro determinado del par es de 1/2, y la probabilidad de que se transmita el otro miembro del par es también de 1/2. (Obsérvese que las probabilidades de todos los sucesos posibles deben sumar 1 para cualquier experimento dado.) Dado que esta situación es análoga a tirar una moneda, en que la probabilidad de sacar cara o cruz es de 1/2, usaremos la moneda como ejemplo ilustrativo.

Cuando se arroja una moneda al aire repetidas veces, el resultado de cada tirada no afecta a los resultados posteriores. Se dice que cada suceso (tirada) es **independiente**. Aunque hayamos sacado 10 caras seguidas, la probabilidad de sacar cara o cruz la siguiente tirada sigue siendo de 1/2. De igual modo, la probabilidad de que un padre transmita uno de dos alelos en un locus es independiente entre un suceso reproductivo y el siguiente.

El principio de la independencia nos permite deducir dos conceptos fundamentales de la probabilidad: la **regla de la multiplicación** y la **regla de la adición**. La regla de la multiplicación dice que, si dos intentos son independientes, la probabilidad de obtener un resultado en ambos intentos es el producto de las probabilidades de cada resultado. Por ejemplo, podemos querer saber la probabilidad de sacar cara en dos tiradas de una moneda. Dado que las tiradas son sucesos independientes, la probabilidad viene dada por el producto de las probabilidades de sacar cara en cada tirada individual: $1/2 \times 1/2 = 1/4$. De igual modo, la probabilidad de sacar dos cruces seguidas es de $1/2 \times 1/2 = 1/4$.

La regla de la multiplicación puede aplicarse a cualquier número de intentos. Supongamos que una pareja quiere saber la probabilidad de que sus tres hijos planificados sean niñas. Puesto que la probabilidad de tener una niña es de aproximadamente 1/2, y puesto que los sucesos reproductivos son independientes entre sí, la probabilidad de tener tres niñas es de $1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$. Sin embargo, si la pareja ya ha tenido dos hijas y quiere saber la probabilidad de tener una tercera niña, es simplemente de 1/2. Esto se debe a que los dos sucesos previos han dejado de ser probabilidades: han ocurrido de verdad. Debido a la independencia, los sucesos pasados no ejercen efecto alguno en el resultado del tercer suceso.

La regla de la adición dice que si queremos saber la probabilidad de que se produzca un resultado u otro, simplemente podemos sumar las probabilidades respectivas. Por ejemplo, la probabilidad de sacar dos caras seguidas es de $1/2 \times 1/2$, o 1/4, y la probabilidad de sacar dos cruces seguidas es la misma. La probabilidad de sacar dos caras o dos cruces en un total de dos tiradas es la suma de las probabilidades: $1/4 + 1/4 = 1/2$. Otro ejemplo: imaginemos que una pareja planea tener tres hijos y no desea de ninguna manera tener tres hijos del mismo sexo. Se les puede tranquilizar, en cierto modo, sabiendo que la probabilidad de tener tres niñas o tres niños es sólo de $1/8 + 1/8$, o 1/4. La probabilidad de que tengan alguna combinación de niños y niñas es de 3/4, porque la suma de las probabilidades de todos los resultados posibles debe ser 1.

La probabilidad básica nos permite comprender y estimar los riesgos genéticos y comprender la variación genética entre poblaciones. La regla de la multiplicación se emplea para calcular la probabilidad de que se produzcan dos sucesos juntos. La regla de la adición se emplea para calcular la probabilidad de que ocurra un suceso u otro.

Frecuencias génica y genotípica

La prevalencia de muchas enfermedades genéticas varía considerablemente de una población a otra. Los conceptos de **frecuencia genotípica** (o **de genotipos**) y **frecuencia génica** (o **frecuencia alélica**) nos ayudan a medir y comprender la variación poblacional en la incidencia de la enfermedad genética.

Imaginemos que hemos tipado a 200 personas de una población para el grupo sanguíneo MN. Este grupo sanguíneo, codificado por un locus en el cromosoma 2, tiene dos alelos principales, denominados *M* y *N*. En el sistema *MN* es posible observar los efectos de ambos alelos en el heterocigoto. Por tanto, se dice que *M* y *N* son **codominantes**: el heterocigoto puede distinguirse de ambos homocigotos. Cualquier individuo de la población puede tener uno de tres genotipos posibles (recordad que el genotipo es la composición genética de una persona en un locus): puede ser homocigótico para *M* (genotipo *MM*), heterocigótico (*MN*) u homocigótico para *N* (*NN*). Después de tipar a todas las personas de la muestra, hallamos la siguiente distribución de genotipos: *MM*, 64; *MN*, 120; *NN*, 16. La frecuencia genotípica se obtiene simplemente dividiendo cada recuento de genotipos por el número total de sujetos. La frecuencia de *MM* es de 64/200, o 0,32; la frecuencia de *MN* es de 120/200, o 0,60; y la frecuencia de *NN* es de 16/200, o 0,08. La suma de estas frecuencias debe ser 1.

La frecuencia génica para cada alelo, *M* y *N*, puede obtenerse mediante el proceso de recuento de genes. Cada homocigoto *MM* tiene dos alelos *M* y cada heterocigoto tiene un alelo *M*. De igual modo, los homocigotos *NN* tienen dos alelos *N* y los heterocigotos un alelo *N*. En el ejemplo descrito hay

$$(64 \times 2) + 120 = 248\,M \text{ alelos}$$

$$(16 \times 2) + 120 = 152\,N \text{ alelos}$$

En total, hay 400 alelos en el locus *MN* (esto es, dos veces el número de sujetos, porque cada sujeto tiene dos alelos). Para obtener la frecuencia de *M*, dividimos el número de alelos *M* por el número total de alelos en ese locus: 248/400 = 0,62. De igual modo, la frecuencia de *N* es de 152/400, o 0,38. La suma de las dos frecuencias debe ser 1.

Las frecuencias génica y genotípica especifican las proporciones de cada alelo y cada genotipo, respectivamente, en una población. En condiciones sencillas, estas frecuencias pueden calcularse mediante el recuento directo.

Principio de Hardy-Weinberg

El ejemplo del locus *MN* presenta una situación ideal para la estimación de la frecuencia génica porque, debido a la codominancia, los tres genotipos se pueden distinguir y contar fácilmente. ¿Qué ocurre cuando uno de los homocigotos es indistinguible del heterocigoto (esto es, cuando hay dominancia)? En este caso pueden emplearse los conceptos de la probabilidad básica para especificar una relación predecible entre las frecuencias génicas y las frecuencias genotípicas.

Imaginemos un locus que tiene dos alelos, denominados *A* y *a*. Supongamos que, en una población, conocemos la frecuencia del alelo *A*, que llamaremos p, y la frecuencia del alelo *a*, que llamaremos q. A partir de estos datos, queremos determinar las frecuencias esperadas en la población de cada genotipo, *AA*, *Aa* y *aa*. Supondremos que los individuos de la población se emparejan al azar con respecto a su genotipo en este locus (el **emparejamiento aleatorio** también se denomina **panmixia**). Así, el genotipo no ejerce efecto alguno en la elección de pareja. Si los hombres y las mujeres se emparejan al azar, se cumple la suposición de independencia. Esto nos permite aplicar las reglas de la adición y la multiplicación para calcular las frecuencias genotípicas.

Supongamos que la frecuencia, p, del alelo *A* en nuestra población es de 0,7. Esto significa que el 70% de los espermatozoides de la población deben tener el alelo *A*, al igual que el 70% de los óvulos. Dado que la suma de las frecuencias p y q debe ser 1, el 30% de los óvulos y los espermatozoides deben ser portadores del alelo *a* (esto es, $q = 0{,}30$). Con la panmixia, la probabilidad de que un espermatozoide portador de *A* se una a un óvulo portador de *A* es el producto de las frecuencias génicas: $p \times p = p^2 = 0{,}49$ (regla de la multiplicación). Ésta es la probabilidad de tener un hijo con el genotipo *AA*. Usando el mismo razonamiento, la probabilidad de tener un hijo con el genotipo *aa* es $q \times q = q^2 = 0{,}09$.

¿Qué ocurre con la frecuencia de los heterocigotos en la población? Los heterocigotos se pueden formar de dos maneras: un espermatozoide portador de *A* puede unirse a un óvulo portador de *a*, o un espermatozoide portador de *a* puede unirse a un óvulo portador de *A*. La probabilidad de cada uno de estos dos resultados es el producto de las frecuencias génicas, pq. Puesto que queremos saber la probabilidad total de obtener un heterocigoto (esto es, el primer o el segundo suceso), podemos aplicar la regla de la adición, sumando las probabilidades de obtener una frecuencia de heterocigoto de $2pq$. Estas operaciones se resumen en la figura 3-25. La relación entre las frecuencias génicas y las frecuencias genotípicas fue establecida de manera independiente por Godfrey Hardy y Wilhelm Weinberg y se denomina **principio de Hardy-Weinberg**.

Como se ha mencionado antes, este principio puede utilizarse para calcular las frecuencias génicas y genotípicas cuando los homocigotos dominantes y los heterocigotos son indistinguibles. Con frecuencia es el caso en las enfermedades recesivas como la fibrosis quística. Sólo los homocigotos afectados, con el genotipo *aa*, son distinguibles. El principio de Hardy-Weinberg nos dice que la frecuencia de *aa* es q^2. Para la fibrosis quística en la población europea, $q2 = 1/2.500$ (esto es, la prevalencia de la enfermedad en los recién nacidos). Para calcular q, tomamos la raíz cuadrada de ambas partes de la ecuación: $q = 1/2.500 = 1/50 = 0{,}02$. Dado que $p + q = 1$, $p = 0{,}98$.

Población masculina

Población femenina	A (p)	a (q)
A (p)	AA (p^2)	Aa (pq)
a (q)	Aa (pq)	aa (q^2)

FIGURA 3-25
Principio de Hardy-Weinberg. Las frecuencias en la población de los genotipos *AA*, *Aa* y *aa* se predicen en función de las frecuencias génicas (p y q). Se da por supuesto que las frecuencias génicas son las mismas en hombres y mujeres.

Entonces podemos calcular las frecuencias genotípicas de *AA* y *Aa*. El último genotipo, que representa los portadores heterocigóticos del alelo de la enfermedad, no tiene interés especial. Dado que p es casi 1,0, podemos simplificar el cálculo redondeando p a 1,0 sin una pérdida significativa de exactitud. Entonces hallamos que la frecuencia de los heterocigotos es $2pq = 2q = 2/50 = 1/25$. Esto nos dice algo realmente notable de la fibrosis quística y de las enfermedades recesivas en general. Mientras que la incidencia de los homocigotos afectados es sólo de 1 por 2.500, los portadores heterocigóticos del gen de la enfermedad son mucho más frecuentes (1 de cada 25 individuos). La gran mayoría de los alelos de enfermedades recesivas, pues, están «ocultos» en los genomas de los heterocigotos.

Con la panmixia, El principio de Hardy-Weinberg especifica la relación entre las frecuencias génicas y las frecuencias genotípicas bajo el supuesto de panmixia. Es útil para calcular las frecuencias génicas a partir de los datos de prevalencia de la enfermedad y para calcular la incidencia de los portadores heterocigóticos de genes recesivos de la enfermedad.

Causas de la variación genética

La mutación es el origen de toda la variación genética y las nuevas variantes genéticas pueden ser perjudiciales (errores evolutivos), beneficiosas o no tener ningún efecto de ningún tipo. La **selección natural** se describe a menudo como el «editor» de la variación genética. Aumenta la frecuencia en la población de las mutaciones favorables (esto es, los portadores de la mutación tendrán más hijos supervivientes) y reduce la frecuencia de las variantes que son desfavorables en un entorno determinado (esto es, los portadores génicos tienen menos hijos supervivientes). Normalmente, las mutaciones causantes de enfermedad se introducen de manera continua en una población a través de los procesos de error antes descritos. Al mismo tiempo, la selección natural elimina estas mutaciones.

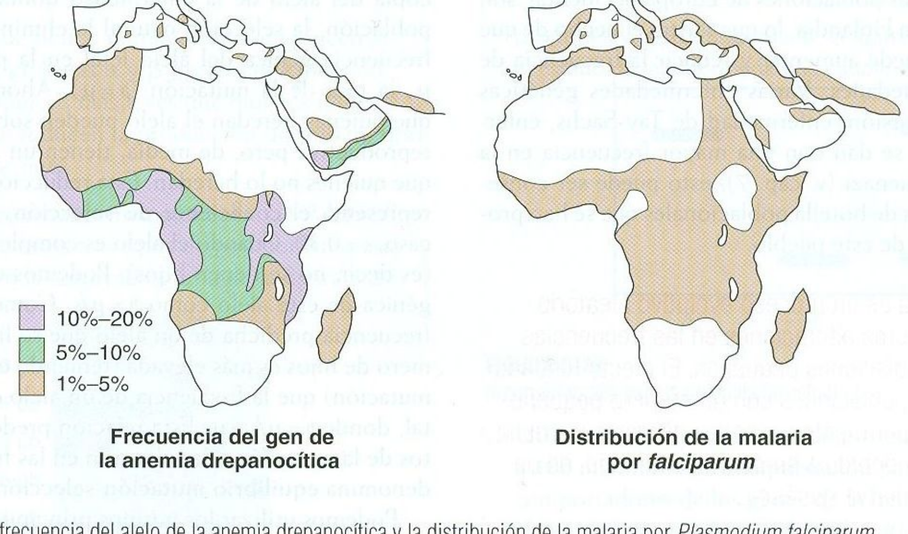


FIGURA 3-26
Correspondencia entre la frecuencia del alelo de la anemia drepanocítica y la distribución de la malaria por *Plasmodium falciparum*.

Ciertos entornos, no obstante, pueden conferir una ventaja selectiva para una mutación patológica. La drepanocitosis vuelve a servirnos de ejemplo. Como se ha comentado antes, las personas que son homocigóticas para la mutación de la anemia drepanocítica tienen muchas más probabilidades de morir pronto. Normalmente, los heterocigotos no tienen ventajas ni desventajas especiales. No obstante, se ha demostrado que los heterocigotos para la anemia drepanocítica tienen una ventaja clara para la supervivencia en entornos donde es habitual la malaria por *Plasmodium falciparum* (p. ej., África centrooccidental) (fig. 3-26). Dado que el parásito de la malaria no sobrevive bien en los eritrocitos de los heterocigotos para la anemia drepanocítica, estas personas tienen menos probabilidades de morir por malaria que los homocigotos normales, lo que confiere una ventaja selectiva a la mutación de la anemia drepanocítica en este entorno. Aunque hay una selección contra los homocigotos para la mutación de la anemia drepanocítica, también hay una selección a favor de la mutación en los heterocigotos. El resultado es que la mutación causante de la enfermedad persiste con una frecuencia relativamente elevada en muchas poblaciones africanas y mediterráneas. En entornos sin malaria (p. ej., Europa septentrional), la mutación de la anemia drepanocítica no tiene ventaja alguna, por lo que la selección natural actúa con fuerza frente a ella eliminando a los homocigotos. Este ejemplo ilustra el concepto de que la variación en la incidencia de la enfermedad genética entre poblaciones puede estar causada por la selección natural, que actúa de maneras diferentes en entornos distintos.

La selección natural es el proceso evolutivo en el cual los alelos que confieren ventajas para la supervivencia o la reproducción en un entorno específico son seleccionados positivamente para aumentar de frecuencia y los alelos que confieren desventajas para la supervivencia o la reproducción son seleccionados negativamente y su frecuencia disminuye.

La **deriva genética** es otro factor que puede hacer que la frecuencia de los genes de enfermedades varíe entre las poblaciones. Para comprender el proceso de la deriva genética, consideremos un ejercicio en el que se tiran al aire diez monedas. Dado que la probabilidad de sacar cara o cruz es la misma, el número esperado de caras y cruces en este ejercicio sería cinco de cada. No obstante, la intuición nos dice que podría observarse una desviación sustancial respecto a esta expectativa. No sería sorprendente sacar siete veces cara y tres veces cruz en diez tiradas, por ejemplo. Sin embargo, si se arrojan 1.000 monedas, el grado de desviación respecto al cociente esperado de 50% caras y 50% cruces es mucho menor. Un resultado razonable de 1.000 tiradas podría ser 470 caras y 530 cruces, pero sería bastante improbable sacar 700 caras y 300 cruces. Por tanto, las fluctuaciones en muestras grandes son menores.

El mismo principio se aplica a las frecuencias génicas en las poblaciones. En una población muy pequeña, una frecuencia génica puede desviarse sustancialmente de una generación a la siguiente, pero es improbable que esto suceda en una población grande. Así, la deriva genética es mayor en poblaciones más pequeñas. En consecuencia, las enfermedades genéticas, que de otro modo son infrecuentes, pueden observarse con bastante frecuencia en una población pequeña. Por ejemplo, el síndrome de Ellis-Van Creveld, un raro trastorno que evoluciona con estatura reducida, polidactilia (dedos supernumerarios) y anomalías cardíacas congénitas, se observa con una frecuencia muy elevada en la población Old Order Amish de Pensilvania. La población Amish fue fundada en Estados Unidos por unas 50 parejas. Debido al pequeño tamaño de la población, había un gran potencial para la deriva genética, que origina una mayor frecuencia de ciertos alelos causantes de enfermedad.

Es habitual observar el efecto de la deriva genética en poblaciones pequeñas y aisladas de todo el mundo. Incluso poblaciones relativamente grandes podrían haber experimentado los efectos de la deriva en el pasado reciente si sufrieron cuellos de botella graves o fueron fundadas por un pequeño número de individuos (**efecto fundador**). Por ejemplo, más de 30 enfermedades genéticas raras aparecen con una frecuencia elevada en la población de Finlandia, que se cree fue fundada originalmente por un pequeño número de individuos hace unas cien generaciones. La fenilcetonuria y la fibrosis quísticas, que

son frecuentes en otras poblaciones de Europa occidental, son relativamente raras en Finlandia, lo que ilustra el hecho de que la deriva genética puede aumentar y reducir la frecuencia de los genes de enfermedades. Varias enfermedades genéticas (p. ej., distonía de torsión, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Gaucher) se dan con una mayor frecuencia en la población judía Asquenazi (v. cap. 7); esto puede ser consecuencia de los cuellos de botella poblacionales que se han producido en la historia de este pueblo.

> La deriva genética es un proceso evolutivo aleatorio que produce mayores alteraciones en las frecuencias génicas en las poblaciones pequeñas. El efecto fundador, según el cual las poblaciones con un número pequeño de fundadores experimentan grandes alteraciones de la frecuencia génica debido a su pequeño tamaño, es un caso especial de deriva genética.

El **flujo génico** se produce cuando las poblaciones intercambian emigrantes que se emparejan entre sí. Con el tiempo, el flujo génico entre las poblaciones tiende a hacerlas genéticamente más similares entre sí. Una razón por la que la drepanocitosis es menos frecuente en los afroamericanos que en muchas poblaciones africanas es el flujo génico entre afroamericanos y americanos europeos (es probable que este mismo proceso haya aumentado la frecuencia de la fibrosis quística en la población afroamericana). Además, dado que la malaria por *P. falciparum* no está presente en América del Norte, la selección natural no favorece la mutación de la anemia drepanocítica.

Las fuerzas mutacionales, la selección natural, la deriva genética y el flujo génico interactúan de maneras complejas y a veces inesperadas para influir en la distribución y la prevalencia de las enfermedades genéticas en las poblaciones. La reciprocidad de la mutación, que introduce nuevas variantes constantemente, y la selección natural, que a menudo las elimina, constituye un ejemplo importante y médicamente relevante de esta interacción. Un simple análisis de la relación entre mutación y selección nos ayuda a entender la variación en las frecuencias génicas. Consideremos, por ejemplo, una enfermedad dominante que provoca la muerte antes de que la persona pueda reproducirse. Es lo que se denomina una **mutación génica letal**, porque, aun cuando el individuo pueda sobrevivir durante un tiempo, no aporta genes a la siguiente generación. Cada vez que la mutación introduce una nueva copia del alelo de la enfermedad dominante mortal en una población, la selección natural la elimina. En este caso, p, la frecuencia génica del alelo letal en la población, es igual a μ, la tasa de la mutación ($p = \mu$). Ahora bien, supongamos que quienes heredan el alelo pueden sobrevivir hasta la edad reproductiva pero, de media, tienen un 30% menos de hijos que quienes no lo heredan. Esta reducción de la descendencia representa el **coeficiente de selección**, s, del alelo. En este caso, $s = 0{,}30$. Cuando el alelo es completamente mortal, $s = 1$ (es decir, no se tienen hijos). Podemos calcular la frecuencia génica de este alelo como $p = \mu/s$. Como sería de esperar, la frecuencia predicha de un alelo que se limita a reducir el número de hijos es más elevada (teniendo en cuenta la tasa de la mutación) que la frecuencia de un alelo completamente mortal, donde $p = \mu/s = \mu$. Esta relación predecible entre los efectos de la mutación y la selección en las frecuencias génicas se denomina **equilibrio mutación-selección**.

Podemos utilizar los mismos principios para predecir la relación entre mutación y selección frente a alelos recesivos. El principio de Hardy-Weinberg revelaba que la mayoría de las copias de los alelos recesivos perjudiciales se encuentran en heterocigotos y, por tanto, están protegidas de los efectos de la selección natural. Por consiguiente, cabría esperar que sus frecuencias génicas fueran más elevadas que las de los alelos dominantes perjudiciales que tienen la misma tasa de mutación. En realidad, según el equilibrio mutación-selección, la frecuencia predicha de un alelo recesivo, q, que es mortal en homocigotos es $q{=}m$ (because $\mu < 1$, $m{>}m$, lo que da una frecuencia alélica relativamente mayor para los alelos recesivos letales). Si el alelo no es letal en homocigotos, $q{=}m/s$, donde s es de nuevo el coeficiente de selección para quienes tiene un genotipo afectado homocigótico. Así, comprender el principio del equilibrio de mutación-selección ayuda a explicar por qué, en general, las frecuencias génicas de los alelos causantes de enfermedad recesivos son superiores a las frecuencias de los alelos causantes de enfermedad dominantes.

El equilibrio de mutación-selección predice una frecuencia relativamente constante cuando las mutaciones nuevas introducen alelos perjudiciales, mientras que la selección natural los elimina. Este proceso predice que las frecuencias génicas deben ser inferiores en las enfermedades dominantes, en las que la mayoría de los alelos están expuestos a la selección natural, que en las enfermedades recesivas, en las que la mayoría de los alelos se encuentran en heterocigotos y, por tanto, están protegidos de la selección natural.

Preguntas de estudio

1. En la siguiente lista, la secuencia del aminoácido normal se da en primer lugar y está seguida por las secuencias producidas por diferentes tipos de mutaciones. Identifique el tipo de mutación que tiene más probabilidades de causar cada secuencia de aminoácido alterada.

   Normal: Phe-Asn-Pro-Thr-Arg
   Mutación 1: Phe-Asn-Pro
   Mutación 2: Phe-Asn-Ala-His-Thr
   Mutación 3: Phe-His-Pro-Thr-Arg

2. A menudo las mutaciones de sentido erróneo y de transcripción (activador, potenciador, factor de transcripción) producen trastornos patológicos más leves que las mutaciones del marco de lectura, del sitio donante/receptor y finalizadoras. Utilizando los genes de la globina como ejemplos, explique por qué es así.

3. Las personas que tienen mutaciones que reducen la producción de globinas α y β presentan a menudo síntomas patológicos más leves que quienes tienen mutaciones que reducen la producción de sólo un tipo de cadena. ¿Por qué?

4. Esboce las diferencias principales entre SNP, VNTR y STRP. ¿Cuál de estos tres tipos de polimorfismo está representado en la autorradiografía de la figura 3-27?

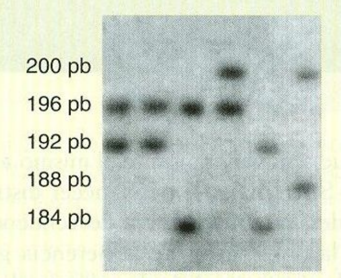


FIGURA 3-27
Autorradiografía para la pregunta de estudio 4.

5. La deficiencia de α_1-antitripsina es una enfermedad que aparece cuando ambas copias del gen de la α_1-antitripsina están alteradas por mutaciones. Puede provocar enfermedad hepática, enfisema crónico e insuficiencia pulmonar. Una de las mutaciones que causan deficiencia de α_1-antitripsina se produce en el exón 3 del gen y destruye un sitio de reconocimiento de la enzima de restricción *Bst*EII. Se llevó a cabo un análisis de los RFLP de tres miembros de una familia, que produjo la autorradiografía de la figura 3-28. Determine el estado de la enfermedad de cada individuo.

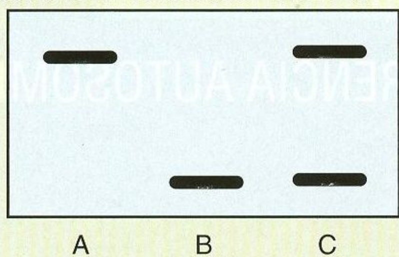


FIGURA 3-28
Autorradiografía para la pregunta de estudio 5.

6. Utilizando la electroforesis de proteínas, se estudió a 100 miembros de una población para determinar si son portadores de los genes de la hemoglobina normal (HbA) o la hemoglobina drepanocítica (HbS). Se observaron los siguientes genotipos:
HbA/HbA: 88
HbA/HbS: 10
Hbs/Hbs: 2
¿Cuáles son las frecuencias génicas de HbA y HbS? ¿Cuáles son las frecuencias genotípicas observadas? Asumiendo las proporciones de Hardy-Weinberg, ¿cuáles son las frecuencias genotípicas esperadas?

7. Aproximadamente 1 de cada 10.000 europeos nace con fenilcetonuria. ¿Cuál es la frecuencia del alelo causante de la enfermedad? ¿Cuál es la frecuencia de los portadores heterocigóticos en la población?

Bibliografía recomendada

Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. Nat Rev Genet. 2000;1:40-7.

Driscoll MC. Sickle cell disease. Pediatr Rev 2007;28:259-68.

Ellegren H, Smith NG, Webster MT. Mutation rate variation in the mammalian genome. Curr Opin Genet Develop. 2003;13:562-8.

Gill P. DNA as evidence—the technology of identification. N Engl J Med 2005;352:2669-71.

Graham CA, Hill AJ. Introduction to DNA sequencing. Methods Mol Biol 2001;167:1-12.

Hanawalt PC. Paradigms for the three *r*s: DNA replication, recombination, and repair. Mol Cell 2007;28:702-7.

Heller C. Principles of DNA separation with capillary electrophoresis. Electrophoresis 2001;22:629-43.

Jorde LB. Human genetic variation and disease. En : Meyers RA (ed). Encyclopedia of Molecular Biology and Molecular Medicine, 2.ª ed. Weinheim, Alemania: Wiley-VCH: 2005, pp. 323-37.

Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, et al. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome. A complex genotype-phenotype relationship. Neuroscience. 2007;145:1388-96.

Mouro I, Colin Y, Cherif-Zahar B. Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system. Nature Genet. 1993;5:62-5.

Neel JV. New approaches to evaluating the genetic effects of the atomic bombs. Am J Hum Genet. 1995;57:1263-6.

Parman Y. Hereditary neuropathies. Curr Opin Neurol. 2007;20:542-7.

Rund D, Rachmilewitz E. R-Thalassemia. N Engl J Med. 2005;353:1135-46.

Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. Nat Biotechnol. 2008;26:1135-45.

Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics 3. Nueva York: Garland Science; 2004.

Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. Lancet. 2004;364:1343-60.

Syvanen AC. Accessing genetic variation. Genotyping single nucleotide polymorphisms. Nature Genet Rev. 2001;2:930-42.

Trevino V, Falciani F, Barrera-Saldana HA. DNA microarrays: a powerful genomic tool for biomedical and clinical research. Mol Med. 2007;13:527-41.

Yamamoto F, Clausen H, White T, et al. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. Nature. 1990;345:229-33.

Recursos en Internet

Science Primer (tutoriales básicos sobre micromatrices, genética molecular y variación genética). *http://www.ncbi.nih.gov/About/primer*

Sickle Cell Information Center *http://www.scinfo.org/*

Thalassemia (información sobre talasemias y su tratamiento) *http://sickle.bwh.harvard.edu/menu_thal.html*

Capítulo 4

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE Y RECESIVA

Muchas enfermedades génicas importantes y muy conocidas son consecuencia de una mutación en un único gen. La edición en línea de 2009 de *Mendelian Inheritance in Man* de McKusick (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/) enumera más de 19.000 rasgos **monogénicos**, conocidos y definidos hasta la fecha en humanos. De ellos, más de 18.000 se encuentran en autosomas, no más de 1.000 están situados en el cromosoma X y 57 están en el cromosoma Y. Los rasgos monogénicos han sido el centro de la investigación realizada hasta ahora en genética médica. En muchos casos, estos genes se han mapeado en ubicaciones cromosómicas específicas, clonado y secuenciado. Esta investigación ha arrojado nuevas y emocionantes perspectivas no sólo en genética, sino también en la fisiopatología básica de la enfermedad.

En este capítulo nos centramos en los trastornos monogénicos causados por mutaciones en los autosomas. (Los trastornos monogénicos causados por mutaciones en los cromosomas sexuales se tratan en el cap. 5.) Analizamos los patrones de herencia de estas enfermedades en familias, así como los factores que complican estos patrones. Cuando procede, abordamos el mecanismo molecular que causa enfermedad genética. Describimos también los riesgos de transmitir las enfermedades monogénicas a los hijos, ya que suele ser una importante fuente de inquietud en las parejas en riesgo.

CONCEPTOS BÁSICOS DE LA GENÉTICA CLÁSICA

Aportaciones de Gregor Mendel

Los rasgos monogénicos se conocen también como rasgos mendelianos, en honor a Gregor Mendel, el monje austríaco del siglo XIX que redujo varios principios genéticos importantes a partir de sus bien diseñados experimentos con guisantes. Mendel estudió siete rasgos en el guisante, cada uno de los cuales está determinado por un único gen. Estos rasgos incluían atributos como la altura (plantas altas o bajas) y la forma de la semilla (redondeada o arrugada). La variación en cada uno de estos rasgos está causada por la presencia de diferentes alelos en loci individuales.

Del trabajo de Mendel surgieron dos principios importantes. El primero es el **principio de la segregación**, que afirma que los organismos que se reproducen sexualmente tienen genes que aparecen en parejas y que sólo un miembro de esta pareja se transmite a la descendencia (esto es, se segrega). La idea prevalente en la época de Mendel era que en la descendencia se mezclan los factores hereditarios de los dos progenitores. En cambio, el principio de la segregación afirma que los genes permanecen intactos y distintos. El alelo para la forma de semilla «redondeada» puede transmitirse a la siguiente generación, que a su vez transmite el mismo alelo a su propia descendencia. Si en lugar de permanecer distintos, los genes se mezclaran de algún modo en la descendencia, sería imposible analizar la transmisión de la herencia genética de una generación a la siguiente. Así, el principio de la segregación fue un avance clave en la genética moderna.

El **principio de la transmisión independiente** fue la segunda gran aportación de Mendel a la genética. Este principio dice que los genes de diferentes loci se transmiten de manera independiente. Consideremos los dos loci antes mencionados. Un locus puede tener el alelo «redondeado» o el alelo «arrugado» y el otro puede tener el alelo «alto» o el alelo «bajo». En un suceso reproductivo, un progenitor transmite un alelo de cada locus a su descendencia. El principio de la transmisión independiente dicta que la transmisión de un alelo específico en un locus («redondeado» o «arrugado») no afecta al alelo que se transmitirá en el otro locus («alto» o «bajo»).

El principio de la segregación describe el comportamiento de los cromosomas en la meiosis. Durante la meiosis, los genes de los cromosomas se segregan y se transmiten como entidades distintas de una generación a la siguiente. Cuando Mendel llevó a cabo sus experimentos fundamentales no tenía conocimientos directos de los cromosomas, la meiosis o los genes (en realidad, este último término no se acuñó hasta 1909, mucho después de la muerte de Mendel). Aunque su obra se publicó en 1865 y era citada en ocasiones, su significación fundamental pasó inadvertida durante varias décadas. No obstante, la investigación de Mendel, que posteriormente replicaron otros investigadores a principios del siglo XX, constituye los fundamentos de gran parte de la genética moderna.

> Las contribuciones clave de Mendel fueron los principios de la segregación y de la transmisión independiente.

El concepto de fenotipo

El término **genotipo** se ha definido como la constitución genética de un individuo en un locus. El **fenotipo** es lo que se observa física o clínicamente. Los genotipos no corresponden únicamente a los fenotipos. Individuos con dos genotipos diferentes, un homocigoto dominante y un heterocigoto, pueden tener el mismo fenotipo. Un ejemplo es la fibrosis quística (comentario clínico 4-1), una enfermedad autosómica recesiva en la que sólo se ve afectado el homocigoto recesivo. A la inversa, el mismo genotipo puede producir diferentes fenotipos en diferentes ambientes. Ejemplo de ello es la enfermedad recesiva

fenilcetonuria (PKU), que se observa aproximadamente en uno de cada 10.000 nacimientos europeos. Las mutaciones en el locus que codifica la enzima metabólica fenilalanina hidroxilasa hacen que el homocigoto sea incapaz de metabolizar el aminoácido fenilalanina. Aunque los niños con PKU son normales en el momento del nacimiento, la deficiencia metabólica produce la acumulación de fenilalanina y sus metabolitos tóxicos. Este proceso es altamente destructivo para el sistema nervioso central y con el tiempo provoca retraso mental grave. Se ha estimado que los niños con PKU no tratada pierden, de media, entre uno y dos puntos de CI por semana durante el primer año de vida. Así, el genotipo de la PKU puede causar un fenotipo patológico grave. No obstante, es sencillo detectar la PKU en el nacimiento (v. cap. 13) y el retraso mental puede evitarse iniciando una alimentación baja en fenilalanina en el primer mes de vida. El niño sigue teniendo el genotipo de la PKU, pero el fenotipo ha sido profundamente alterado por la modificación ambiental.



COMENTARIO CLÍNICO 4-1

Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es uno de los trastornos monogénicos más habituales en América del Norte, con una cifra de afectados de aproximadamente 1 de cada 2.000-4.000 nacimientos de americanos de ascendencia europea. En otras poblaciones su frecuencia es menor. La prevalencia en afroamericanos se sitúa en torno a 1 de cada 15.000 nacimientos y es inferior a 1 de cada 30.000 en los americanos de origen asiático. Aproximadamente 30.000 norteamericanos sufren esta enfermedad.

La FQ se identificó como entidad patológica diferenciada en 1938 y se la denominó «fibrosis quística del páncreas», en referencia a las lesiones fibróticas que aparecen en el páncreas, uno de los principales órganos afectados. Aproximadamente el 85% de los pacientes con FQ presentan insuficiencia renal (esto es, el páncreas es incapaz de secretar enzimas digestivas, lo que contribuye a la malabsorción crónica de nutrientes). También está afectado el aparato intestinal, y alrededor del 15-20% de los recién nacidos con FQ tienen íleo meconial (materia intestinal densa y obstructiva). Las glándulas sudoríparas de los pacientes con FQ son anormales, lo que produce concentraciones elevadas de cloruro en el sudor. Éste es el fundamento de la prueba del sudor, que se emplea habitualmente en el diagnóstico de esta enfermedad. Más del 95% de los varones con FQ son estériles debido a la ausencia u obstrucción del conducto deferente.

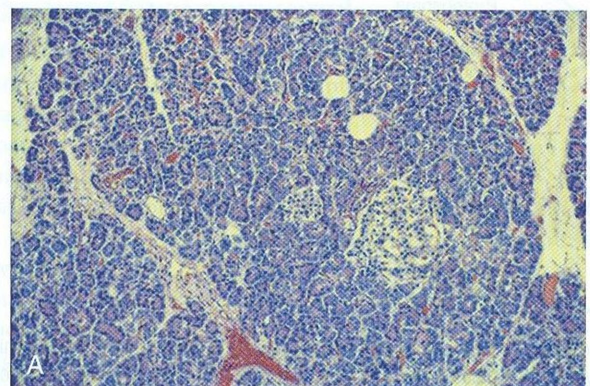
La principal causa de morbimortalidad en los pacientes con FQ es la enfermedad pulmonar. Los pacientes con FQ presentan inflamación intensa de las vías respiratorias bajas e infección bronquial crónica, que progresa a enfermedad pulmonar terminal caracterizada por lesiones extensas de las vías respiratorias y fibrosis del tejido pulmonar. Se cree que la obstrucción de las vías respiratorias y las lesiones pulmonares están causadas por la deshidratación y el menor aclaramiento de la superficie de las vías respiratorias, lo que resulta en la presencia de mucosidad espesa en las vías respiratorias. Esto está asociado a infección por bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La combinación de obstrucción, inflamación e infección de las vías respiratorias desemboca en la destrucción de éstas y del tejido pulmonar, que acaba provocando la muerte por enfermedad pulmonar en más del 90% de los pacientes con FQ.

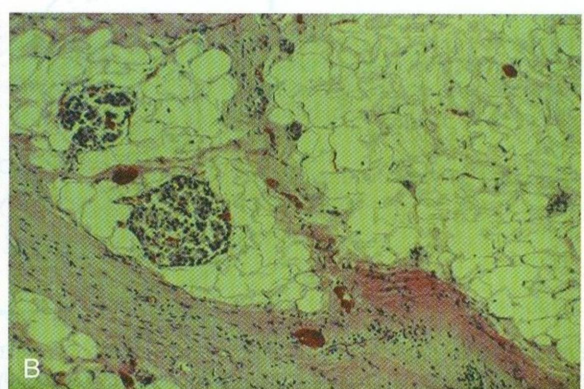
Como consecuencia de la mejoría de la nutrición, los métodos de aclaramiento de las vías respiratorias y los tratamientos antibióticos, la tasa de supervivencia de los pacientes con FQ ha mejorado sustancialmente en las tres últimas décadas. La mediana de la supervivencias se sitúa ahora en casi los 40 años. Esta enfermedad tiene una expresión muy variable, con pacientes que sólo experimentan dificultad respiratoria leve y tienen una supervivencia casi normal. Otros padecen problemas respiratorios mucho más graves y pueden sobrevivir menos de dos décadas.

La FQ está causada por las mutaciones de un gen, el *CFTR*,* que codifica el regulador de la conductancia transmembranaria de la FQ. El *CFTR* codifica los canales iónicos cloruros regulados por AMP que cubren las membranas de las células epiteliales especializadas como las que revisten el intestino y el pulmón. Además, el CFTR interviene en la regulación del transporte de los iones de sodio por las membranas celulares epiteliales. El papel del CFTR en el transporte del sodio y el cloruro nos ayuda a comprender los múltiples efectos de las mutaciones en el locus de la FQ. Un transporte de iones defectuoso provoca desequilibrios salinos, que reducen el agua de las vías respiratorias y producen las secreciones espesas y obstructivas observadas en los pulmones. Las secreciones espesas también obstruyen el páncreas, causando fibrosis e insuficiencia pancreática. Los defectos del transporte de iones cloruros explica la concentración anormalmente elevada de cloruro en las secreciones sudoríparas de los pacientes con FQ: el cloruro no puede ser reabsorbido de la luz del conducto sudoríparo.

El análisis secuencial del DNA ha revelado más de 1.500 mutaciones distintas en el locus del *CFTR*. La más frecuente es una deleción de tres bases que provoca la pérdida de un residuo de fenilalanina en la posición 508 de la proteína del CFTR. Esta mutación se denomina ΔF508 (esto es, deleción de fenilalanina en la posición 508). La ΔF508 representa casi el 70% de todas las mutaciones de la FQ. Esta mutación, junto con varias decenas de otras mutaciones relativamente frecuentes, se analiza en el diagnóstico genético de la FQ (v. cap. 13).

La identificación de la mutación o las mutaciones específicas responsables de la FQ en un paciente puede ayudar a predecir la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, las clases más graves de mutaciones (de las que la ΔF508 es un ejemplo; v. la figura inferior) provocan la falta absoluta de producción de canales iónicos cloruros o canales incapaces de migrar a la membrana celular. Los pacientes homocigóticos para estas mutaciones sufren casi invariablemente insuficiencia pancreática. En cambio, otras mutaciones (p. ej., R117H,

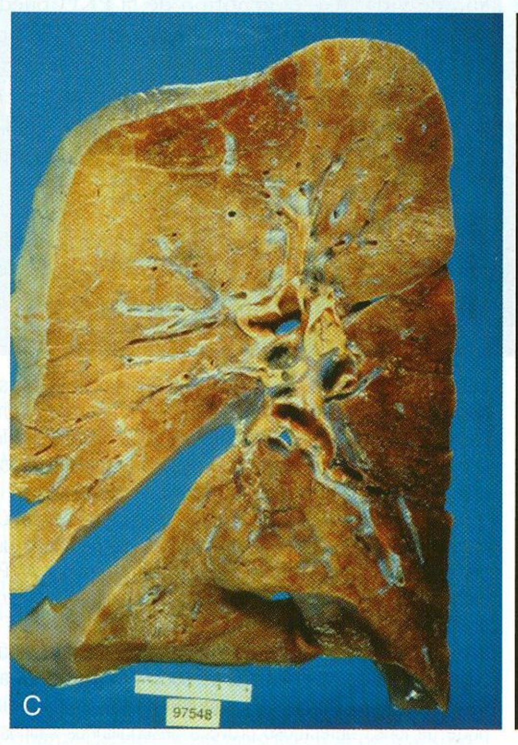


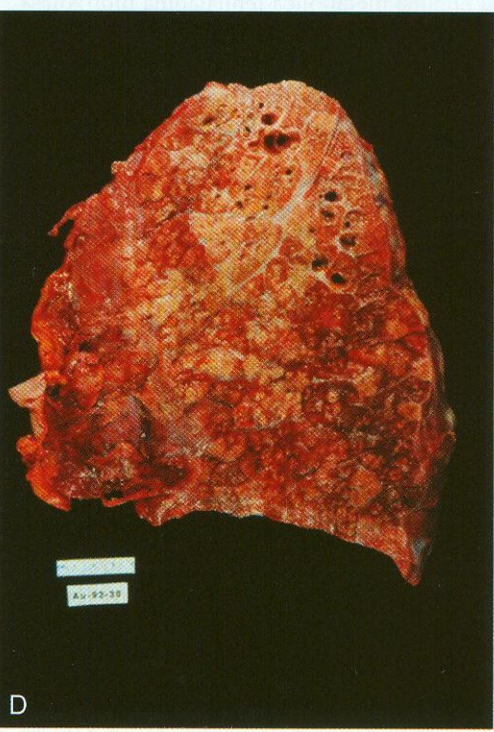


A, Páncreas normal. **B,** Páncreas de un paciente con fibrosis quística, que muestra infiltración de grasa y lesiones fibróticas.

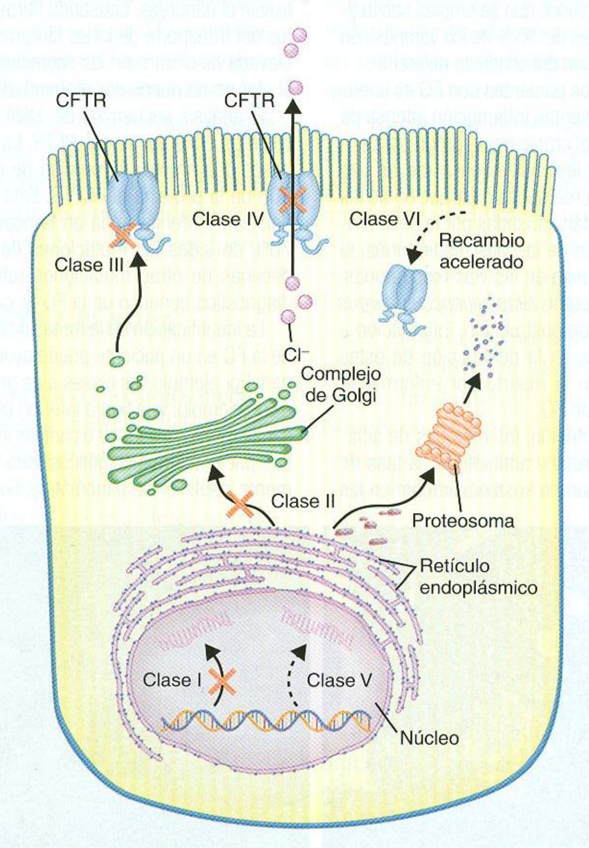
(Continúa)

COMENTARIO CLÍNICO 4-1
Fibrosis quística (cont.)





C, Tejido pulmonar normal. **D,** Tejido pulmonar de un paciente con fibrosis quística, que revela destrucción extendida debido a la obstrucción y la infección. (*Por cortesía del Dr. Edward Klatt, Florida State University School of Medicine.*)



Clases de mutaciones en el gen *CFTR* y sus efectos en las células. Las mutaciones de clase I provocan la ausencia de síntesis del producto génico. Las mutaciones de clase II causan un producto proteínico defectuoso que se destruye en los proteasomas. Las mutaciones de clase III producen una proteína que migra a la superficie celular pero está regulada anormalmente. Las mutaciones de clase IV provocan una conductancia defectuosa de los iones cloruros. Las mutaciones de clase V suelen ser mutaciones del activador o del empalme intrón-exón que reducen el número de transcriptos de mRNA, permitiendo algunos productos proteínicos normales. Las mutaciones de clase IV conllevan un aumento de las tasas de recambio de los canales cloruros en la superficie celular.

una mutación de sentido erróneo) producen canales iónicos que sí migran a la membrana celular pero responden mal al AMP cíclico y, en consecuencia, no permanecen abiertos tanto como deberían. Por tanto, el fenotipo es más leve: los pacientes que presentan esta mutación tienen menos probabilidades de desarrollar insuficiencia pancreática. Los pacientes con otras mutaciones leves del *CFTR* (en general, de las clases IV y V) tienden a sufrir una enfermedad pulmonar menos grave y presentan tasas de mortalidad inferiores. Algunos varones con mutaciones leves del *CFTR* sólo muestran ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD, del inglés *congenital bilateral absence of the vas deferens*) pero poca o ninguna enfermedad pulmonar gastrointestinal. La correlación entre genotipo y fenotipo está lejos de ser perfecta; sin embargo, esto indica que los loci modificadores y los factores ambientales también deben de influir en la expresión de la enfermedad (v. el texto). En general existe una correlación razonablemente buena entre el genotipo y la función pancreática y una relación más variable entre el genotipo y la función pulmonar.

La capacidad de identificar las mutaciones del *CFTR* ha llevado a la realización de estudios de personas que tienen una (heterocigotos) o dos (homocigotos) mutaciones del *CFTR*, pero que no sufren fibrosis quística. Presentan un mayor riesgo de varios trastornos patológicos, incluyendo CBAVD, bronquiectasia (dilatación crónica de los bronquios y producción anormal de mucosidad) y pancreatitis (inflamación pancreática).

Con una mejor comprensión de la fisiopatología de la FQ, la identificación del *CFTR* ha abierto la puerta a nuevos tratamientos para esta enfermedad. Un ejemplo es la administración de fármacos, como la gentamicina, que hacen que los ribosomas lean los codones finalizadores prematuros que representan aproximadamente el 7% de las mutaciones del *CFTR*. Otros fármacos pueden aumentar la actividad de los canales cloruros en los pacientes con mutaciones de clase III o IV. La terapia génica, en la que el gen *CFTR* normal se inserta en vectores virales u otros y luego se introduce en las vías respiratorias del paciente (v. cap. 13), también se está investigando activamente. No obstante, esta estrategia ha tenido dificultades porque los vectores virales a menudo inducen una respuesta inmunitaria inflamatoria.

*Convencionalmente, los símbolos de los genes, como el *CFTR*, se ponen en cursiva, y los símbolos de los productos proteínicos, no.

Este ejemplo muestra que el fenotipo es el resultado de la interacción del genotipo y los factores ambientales. Hay que hacer hincapié en que el «ambiente» puede incluir el ambiente genético (esto es, los genes en otros loci cuyos productos pueden interactuar con un gen específico o su producto).

El fenotipo, que es físicamente observable, tiene su origen en la interacción del genotipo y el ambiente.

Estructura genealógica básica

La **genealogía** es uno de los instrumentos que más se utilizan en genética médica. Ilustra las relaciones entre los miembros de la familia y revela quiénes están afectados o no por una enfermedad genética. Normalmente, una flecha señala el **probando**, la primera persona en la que se diagnostica la enfermedad en la genealogía. A veces el probando se denomina también **caso inicial**, **caso índex** o **propósito** (propósita si es mujer). En la figura 4-1 se describen los caracteres de la notación genealógica.

Cuando se habla de familiares, solemos referirnos a los grados de relación. Los familiares de primer grado son los que están relacionados a nivel de progenitor-hijo o hermano. Los familiares de segundo grado son los que están separados por una generación (esto es, abuelos y nietos, tíos y sobrinos). Siguiendo esta lógica, los familiares de tercer grado incluirían, por ejemplo, los primos hermanos, los bisnietos, etc.

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Características de la herencia autosómica dominante

Las enfermedades autosómicas dominantes están presentes en 1 de cada 200 individuos aproximadamente (v. tabla 1-3, cap. 1). Sin embargo, individualmente las enfermedades autosómicas dominantes son bastante infrecuentes en las poblaciones y las más habituales presentan frecuencias génicas en torno a 0,001. Por esta razón son raros los emparejamientos entre dos individuos afectados por la misma enfermedad autosómica dominante. La mayoría de las veces la descendencia afectada se produce por la unión de un progenitor no afectado con un heterocigoto afectado. El **cuadro de Punnett** de la figura 4-2 ilustra este tipo de emparejamientos. El progenitor afectado puede transmitir un gen de la enfermedad o un gen normal a sus hijos. Cada suceso tiene una probabilidad de 0,5. Así, de

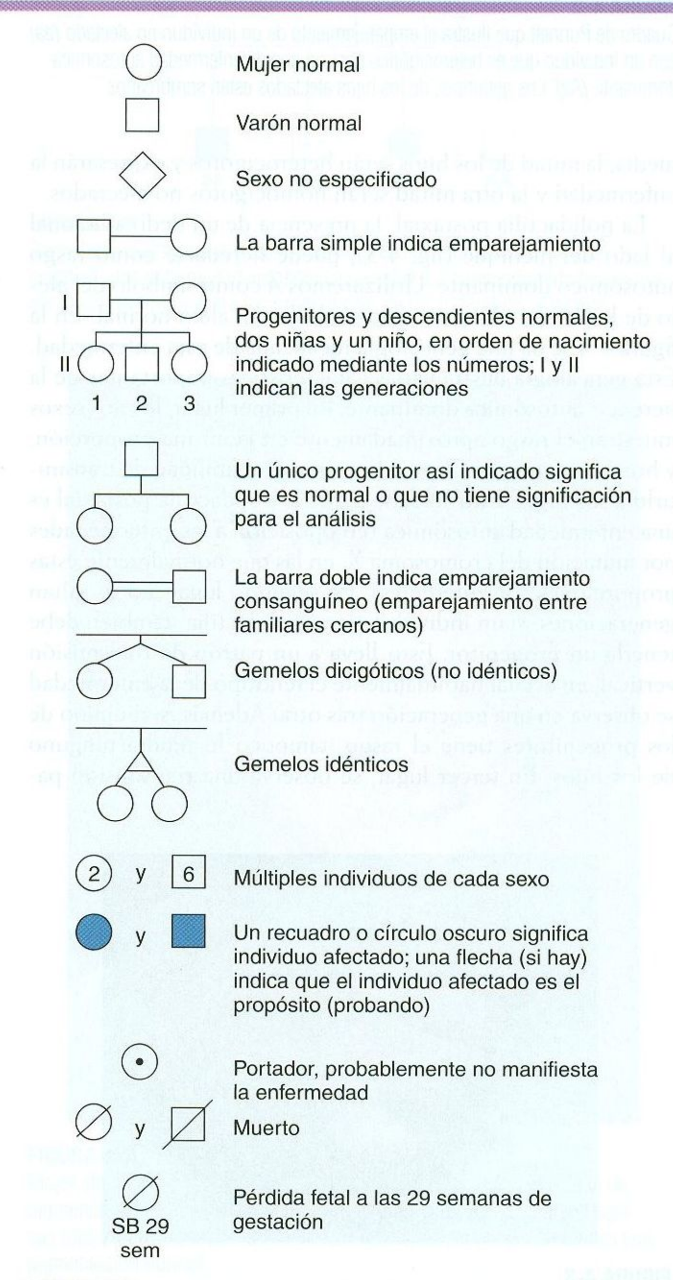


FIGURA 4-1
Notación genealógica básica. Se hallarán más detalles en Bennett et al. J Genet Counsel. 2008;17:424-33.

Progenitor afectado \ Progenitor no afectado	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

FIGURA 4-2
Cuadro de Punnett que ilustra el emparejamiento de un individuo no afectado *(aa)* con un individuo que es heterocigótico para un gen de enfermedad autosómica dominante *(Aa)*. Los genotipos de los hijos afectados están sombreados.

media, la mitad de los hijos serán heterocigotos y expresarán la enfermedad y la otra mitad serán homocigotos no afectados.

La polidactilia postaxial, la presencia de un dedo adicional al lado del meñique (fig. 4-3), puede heredarse como rasgo autosómico dominante. Utilizaremos *A* como símbolo del alelo de la polidactilia y *a* como símbolo del alelo normal. En la figura 4-4 se da una genealogía idealizada de esta enfermedad. Esta genealogía ilustra varias características importantes de la herencia autosómica dominante. En primer lugar, los dos sexos muestran el rasgo aproximadamente en la misma proporción, y hombres y mujeres tienen la misma probabilidad de transmitirlo a sus hijos. Esto se debe a que la polidactilia postaxial es una enfermedad autosómica (en oposición a las enfermedades por mutación del cromosoma X, en las que normalmente estas proporciones son diferentes). En segundo lugar, no se saltan generaciones: si un individuo tiene polidactilia, también debe tenerla un progenitor. Esto lleva a un patrón de transmisión vertical, en el cual habitualmente el fenotipo de la enfermedad se observa en una generación tras otra. Además, si ninguno de los progenitores tiene el rasgo, tampoco lo tendrá ninguno de los hijos. En tercer lugar, se observa una transmisión paternofilial del gen de la enfermedad. Aunque la transmisión paternofilial no es necesaria para establecer una herencia autosómica dominante, su presencia en una genealogía descarta otros modos de herencia (especialmente la herencia ligada al cromosoma X; v. cap. 5). Por último, como hemos visto antes, un heterocigoto afectado transmite el rasgo a la mitad de sus hijos aproximadamente. No obstante, dado que la transmisión de gametos, como tirar una moneda, está sujeta a fluctuaciones aleatorias, es posible que hereden el rasgo todos o ninguno de los hijos de un progenitor afectado. Cuando se estudian grandes cantidades de emparejamientos de este tipo, la proporción de hijos afectados está cerca de 1/2.

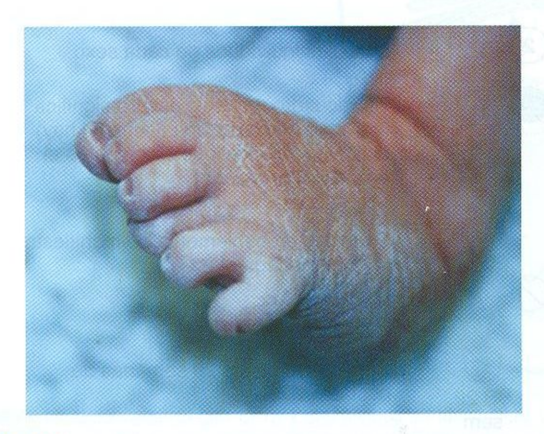


FIGURA 4-3
Polidactilia postaxial. Hay un dedo adicional al lado del meñique.

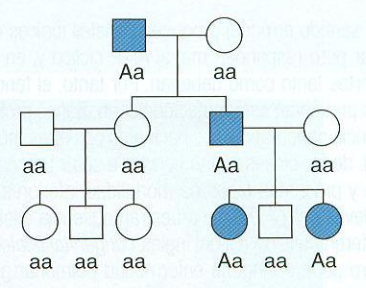


FIGURA 4-4
Genealogía que ilustra el patrón de herencia de la polidactilia postaxial, un trastorno autosómico dominante. Los individuos afectados se muestran sombreados.

La herencia autosómica dominante se caracteriza por la transmisión vertical del fenotipo de la enfermedad, la ausencia de salto de generaciones y una cifra aproximadamente equivalente de hombres y mujeres afectados. Puede observarse transmisión paternofilial.

Riesgos de recurrencia

A menudo los progenitores con riesgo de tener hijos con una enfermedad genética están preocupados por la cuestión. ¿Qué probabilidades hay de que nuestros futuros hijos tengan la enfermedad? La probabilidad de que un hijo individual esté afectado por la enfermedad en cuestión se denomina **riesgo de recurrencia**. Si un progenitor está afectado por una enfermedad autosómica dominante (heterocigoto) y el otro es normal, el riesgo de recurrencia de cada hijo es de 1/2. Es importante tener en cuenta que cada nacimiento es un suceso independiente, como en los ejemplos de las monedas. Así, aun cuando los padres ya hayan tenido un hijo con la enfermedad, el riesgo de recurrencia sigue siendo 1/2. Aunque hayan tenido varios hijos, todos afectados (o no afectados) por la enfermedad, la ley de la independencia dice que la probabilidad de que su siguiente hijo tenga la enfermedad es de 1/2. A pesar de que parece intuitivamente obvio, se trata de un concepto que la población no especialista suele comprender mal. Otros aspectos de la comunicación de los riesgos a las familias se comentan en el capítulo 15.

El riesgo de recurrencia de un trastorno autosómico dominante es del 50%. Debido a la independencia, este riesgo permanece constante independientemente del número de niños afectados o no afectados que hayan nacido.

HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

Al igual que las enfermedades autosómicas dominantes, las enfermedades autosómicas recesivas son relativamente raras en las poblaciones. Como se ha demostrado antes, los portadores heterocigóticos de alelos de enfermedad recesiva son mucho más frecuentes que los homocigotos afectados. En consecuencia, ambos progenitores de individuos afectados por enfermedades autosómicas recesivas son portadores heterocigóticos. Tal como demuestra el cuadro de Punnett de la figura 4-5, una cuarta parte de los hijos de dos heterocigotos serán homocigotos no afectados, la mitad serán portadores heterocigóticos sin afectación fenotípica y una cuarta parte serán homocigotos afectados por la enfermedad (de media).

Características de la herencia autosómica recesiva

La figura 4-6 es una genealogía que muestra el patrón de herencia de una forma autosómica recesiva de albinismo originada por mutaciones del gen que codifica la tirosinasa, una enzima metabolizadora de la tirosina*. La deficiencia de tirosinasa resultante bloquea la vía metabólica que en condiciones normales lleva a la síntesis del pigmento de la melanina. En consecuencia, la persona afectada tiene una cantidad muy pequeña de pigmento en la piel, el cabello y los ojos (fig. 4-7). Dado que la melanina también es necesaria para el desarrollo normal de las fibras ópticas, los albinos también pueden padecer nistagmo (movimiento ocular incontrolado rápido), estrabismo (desviación del ojo respecto a su eje normal) y agudeza visual reducida. La genealogía demuestra la mayoría de los criterios importantes para distinguir la herencia autosómica recesiva (tabla 4-1). Para empezar, la diferencia de las enfermedades autosómicas dominantes, en las que el fenotipo de la enfermedad está presente en una generación tras otra,

Progenitor portador	Progenitor portador: A	Progenitor portador: a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

FIGURA 4-5
Cuadro de Punnett que ilustra el emparejamiento de dos portadores heterocigóticos de un gen autosómico recesivo. El genotipo de los hijos afectados está sombreado.

*Esta forma de albinismo, denominada albinismo oculocutáneo *tirosinasa negativo* (OCA1), se distingue de una segunda forma, más leve, denominada albinismo oculocutáneo *tirosinasa positivo* (OCA2). Normalmente el OCA2 está causado por mutaciones de un gen del cromosoma 15 (el gen «P»), cuyo producto proteínico se cree que está implicado en el transporte y el procesamiento de la tirosinasa.

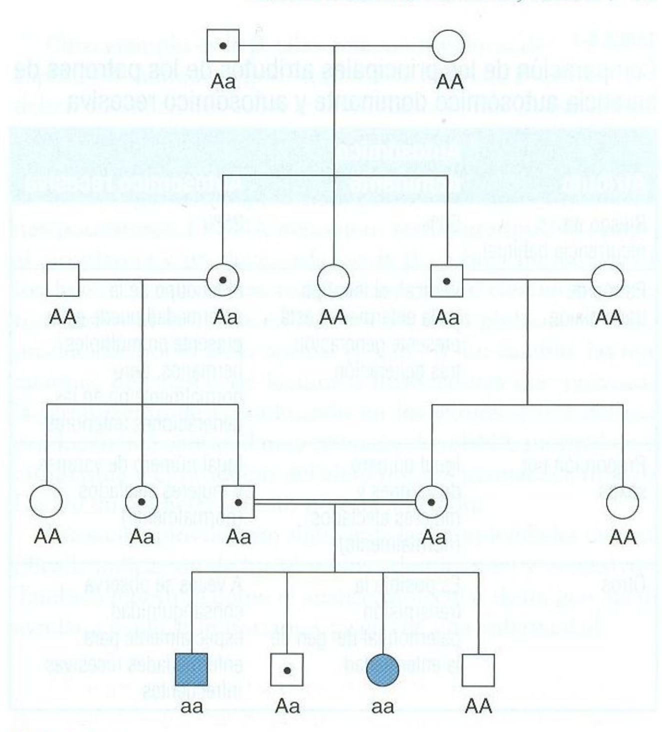


FIGURA 4-6
Genealogía que muestra el patrón de herencia del albinismo tirosinasa negativo, una enfermedad autosómica recesiva. La consanguinidad se indica con una línea doble entre los progenitores de los individuos afectados.

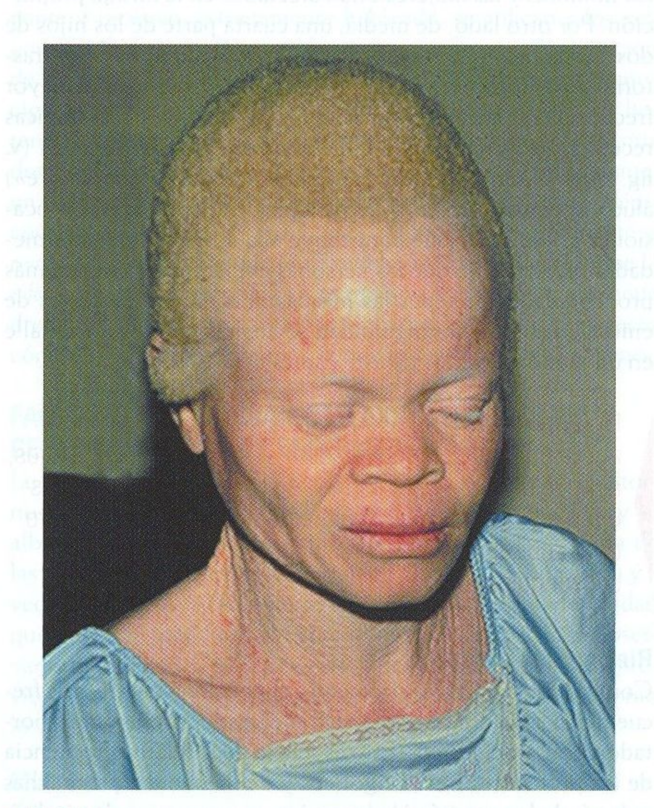


FIGURA 4-7
Mujer africana con albinismo oculocutáneo, donde se observa la falta de pigmentación en el cabello y la cara. Aparta los ojos de la cámara porque sus ojos son más sensibles a la luz que los de las personas con retinas con pigmentación normal.
(Por cortesía del Dr. Phil Fischer, Mayo Clinic.)

TABLA 4-1
Comparación de los principales atributos de los patrones de herencia autosómico dominante y autosómico recesiva

Atributo	Autosómico dominante	Autosómico recesiva
Riesgo de recurrencia habitual	50%	25%
Patrón de transmisión	Vertical; el fenotipo de la enfermedad está presente generación tras generación	El fenotipo de la enfermedad puede estar presente en múltiples hermanos, pero normalmente no en las generaciones anteriores
Proporción por sexos	Igual número de varones y mujeres afectados (normalmente)	Igual número de varones y mujeres afectados (normalmente)
Otros	Es posible la transmisión paternofilial del gen de la enfermedad	A veces se observa consanguinidad, especialmente para enfermedades recesivas infrecuentes

normalmente las enfermedades autosómicas recesivas están presentes en uno o más hijos, pero no en las generaciones anteriores. Además, como en la herencia autosómica dominante, los hombres y las mujeres están afectados en la misma proporción. Por otro lado, de media, una cuarta parte de los hijos de dos portadores heterocigóticos estarán afectados por el trastorno. Por último, la **consanguinidad** está presente con mayor frecuencia en las genealogías con enfermedades autosómicas recesivas que en las que implican otros tipos de herencia (v. fig. 4-6). El término de consanguinidad (latín, «con sangre») alude al emparejamiento de personas emparentadas. En ocasiones es un factor que contribuye a la aparición de enfermedades recesivas, ya que las personas emparentadas tienen más probabilidades de tener las mismas mutaciones causantes de enfermedad. La consanguinidad se analiza con mayor detalle en un punto posterior de este capítulo.

La herencia autosómica recesiva se caracteriza por el agrupamiento del fenotipo de la enfermedad en los hijos, aunque normalmente éste no se observa en los padres u otros ancestros. Habitualmente hay el mismo número de hombres y mujeres afectados y puede haber consanguinidad.

Riesgos de recurrencia

Como se ha dicho anteriormente, el emparejamiento más frecuente en la enfermedad recesiva es el de dos progenitores portadores heterocigóticos. Esto es reflejo de la relativa frecuencia de los portadores heterocigóticos y del hecho de que muchas enfermedades autosómicas recesivas son graves y los individuos afectados tienen menos probabilidades de procrear.

El cuadro de Punnett de la figura 4-5 demuestra que una cuarta parte de los hijos de este emparejamiento serán homocigóticos para el gen de la enfermedad y por tanto estarán afectados. Así, el riesgo de recidiva para los hijos de progenitores afectados es del 25%. Como antes, se trata de un promedio. Las fluctuaciones son probables en cualquier familia determinada, pero el estudio de un gran número de familias arrojaría una cifra próxima a esta fracción.

En ocasiones, un portador de un alelo causante de enfermedad se empareja con una persona homocigótica para este alelo. En este caso, aproximadamente la mitad de sus hijos estarán afectados y la otra mitad serán portadores heterocigóticos. El riesgo de recurrencia es del 50%. Dado que este patrón de herencia imita el de los rasgos autosómicos dominantes, a veces se le denomina herencia **cuasidominante**. En los estudios de genealogías extendidas en los que se observan emparejamientos de portadores es posible distinguir la herencia cuasidominante de la verdadera herencia dominante.

Cuando se emparejan dos personas afectadas por una enfermedad recesiva, también estarán afectados todos sus hijos. Esta observación ayuda a distinguir la herencia recesiva de la dominante, porque dos progenitores afectados por una enfermedad dominante son casi siempre heterocigotos. Así, de media la cuarta parte de sus hijos no estarán afectados.

Normalmente el riesgo de recurrencia de las enfermedades autosómicas recesivas es del 25%. La herencia cuasidominante, con un riesgo de recurrencia del 50%, se da cuando un homocigoto afectado se empareja con un heterocigoto.

«Dominante» frente a «recesivo»: algunas precauciones

En la sección anterior los trastornos dominantes y recesivos se han tratado como si pertenecieran a categorías rígidas. No obstante, estas distinciones pierden rigidez a medida que aumenta nuestro conocimiento de las enfermedades. Muchas (probablemente la mayoría) de las enfermedades consideradas dominantes en realidad son más graves en los homocigotos afectados que en los heterocigotos. Ejemplo de ello es la acondroplasia, un trastorno autosómico dominante en el cual los heterocigotos tienen una estatura reducida (fig. 4-8). Los heterocigotos disfrutan de una vida de una duración casi normal: se calcula que sólo es 10 años inferior a la media. Los homocigotos afectados presentan una afectación mucho más grave y normalmente mueren en la primera infancia por insuficiencia respiratoria (en el cap. 10 se hallará un comentario sobre la acondroplasia).

Aunque los portadores heterocigóticos de genes de enfermedad recesiva son clínicamente normales, a menudo los genes recesivos pueden detectarse en los heterocigotos porque provocan, por ejemplo, valores reducidos de actividad enzimática. Normalmente, ésta es la base para las pruebas de detección de portadores bioquímicos (v. cap. 13). Una manera útil y válida de distinguir los trastornos dominantes y recesivos es que en la mayoría de los trastornos dominantes los heterocigotos están clínicamente afectados, mientras que en los trastornos recesivos en su mayor parte no están clínicamente afectados.

Aunque la distinción entre enfermedades dominantes y recesivas no es rígida, un alelo de enfermedad dominante producirá enfermedad en un heterocigoto, y no así un alelo de enfermedad recesiva.

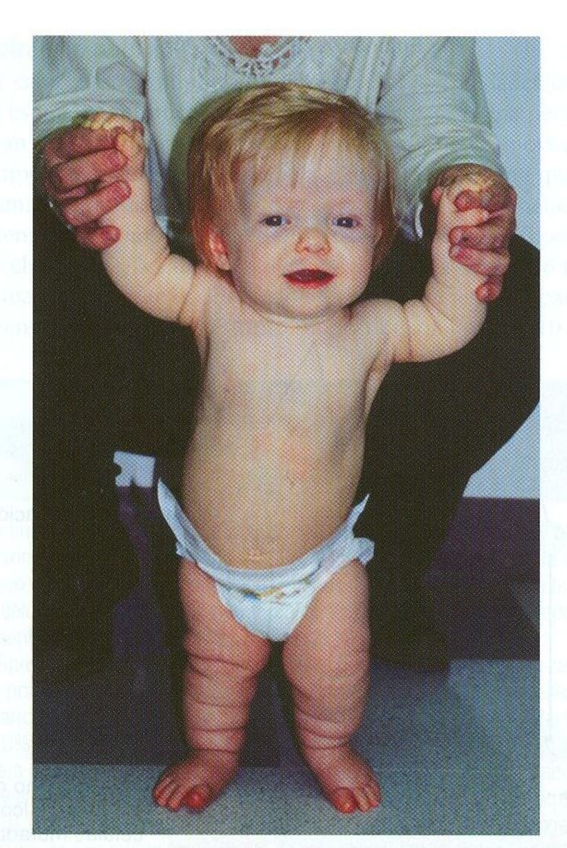


FIGURA 4-8
Acondroplasia. Esta niña tiene las extremidades cortas en relación con la longitud del tronco. También presenta frente prominente, raíz nasal baja y pliegues cutáneos redundantes en brazos y piernas.

También hay que tener en cuenta que una enfermedad puede heredarse de manera autosómica dominante en algunos casos y de manera autosómica recesiva en otros. La deficiencia de hormona del crecimiento aislada (IGHD, del inglés *familial isolated growth hormone deficiency*) familiar, otro trastorno que causa estatura reducida, es una enfermedad de este tipo. La secuenciación del DNA de un gen de la hormona del crecimiento hipofisaria en el cromosoma 17 (*GH1*) ha revelado varias mutaciones diferentes que pueden producir IGHD. La IGHD *recesiva* puede estar causada por mutaciones finalizadoras, del marco de lectura o del sitio de empalme con un efecto de pérdida de función (no se sintetiza un producto proteínico maduro). Dado que tienen una copia normal del *GH1*, los heterocigotos siguen produciendo la mitad de la cantidad normal de hormona del crecimiento, insuficiente para alcanzar una estatura normal. Los homocigotos para estas mutaciones no producen nada de GH1 y presentan una estatura reducida.

¿Cómo puede una mutación en este locus producir herencia *dominante*? En una forma de IGHD de herencia dominante, una mutación del sitio de empalme elimina el tercer exón del gen *GH1*, lo que produce una proteína que migra a los gránulos secretores. Allí, el producto GH1 anormal codificado por el cromosoma mutado interactúa con el producto normal codificado por el cromosoma normal. Las moléculas anormales, que actúan como negativas dominantes (v. cap. 3), desactivan las moléculas de hormona del crecimiento normal, con el resultado de una producción muy reducida de producto GH1 y, por tanto, estatura reducida.

Otro ejemplo es la β-talasemia, un trastorno descrito en el capítulo 3. Aunque la gran mayoría de casos de β-talasemia se deben a mutaciones autosómicas recesivas, una pequeña fracción se hereda de manera autosómica dominante. Algunos de ellos están causados por mutaciones finalizadoras o del marco de lectura que terminan la traducción en el exón 3 o en exones posteriores. El RNA mensajero resultante (mRNA) migra al citoplasma y produce cadenas de β-globina inestables. En los heterocigotos, estas cadenas anormales ejercen un efecto negativo dominante en las cadenas de β-globina normales producidas por el alelo normal (v. cap. 3). En cambio, las mutaciones del marco de lectura o finalizadoras que provocan la terminación de la traducción en los exones 1 o 2 del gen producen una cantidad muy pequeña de mRNA anormal en el citoplasma y el producto del alelo normal permanece intacto. De ahí que el heterocigoto no esté afectado.

Estos ejemplos ilustran algunas de las complejidades que implica la aplicación de los términos «dominante» y «recesivo». También muestran cómo el análisis molecular de un gen puede ayudar a explicar importantes rasgos de una enfermedad.

En algunos casos, una enfermedad puede heredarse de manera autosómica dominante o autosómica recesiva, según la naturaleza de la mutación que altera el producto génico.

Por último, debe tenerse en cuenta que los términos dominante y recesivo, estrictamente hablando, se aplican a los rasgos, no a los genes. Para ver por qué, consideremos la mutación de la anemia drepanocítica, descrita en el capítulo 3. Los homocigotos para esta mutación desarrollan drepanocitosis. Los heterocigotos, de quienes se dicen que tienen el *rasgo* de la anemia drepanocítica, suelen ser clínicamente normales. No obstante, un heterocigoto presenta un mayor riesgo de infartos esplénicos a gran altitud. Entonces, ¿es el gen mutante dominante o recesivo? Es evidente que tiene mucho más sentido decir que la *enfermedad* de la drepanocitosis es recesiva y el *rasgo* de la anemia drepanocítica es dominante. Sin embargo, es habitual (y a veces cómodo) aplicar los términos dominante y recesivo a los genes.

FACTORES QUE AFECTAN A LA EXPRESIÓN DE LOS GENES CAUSANTES DE ENFERMEDAD

Los patrones de herencia descritos previamente para trastornos como la polidacticilia postaxial, la fibrosis quística y el albinismo son bastante sencillos. No obstante, la mayoría de las enfermedades genéticas varían en el grado de expresión y a veces una persona tiene un genotipo causante de enfermedad que nunca se manifiesta en el fenotipo. En ocasiones se observan enfermedades genéticas sin antecedentes familiares previos. A continuación se describen estos fenómenos, así como los factores responsables de los mismos.

Mutación nueva

Si un niño nace con una enfermedad genética que no ha aparecido previamente en la familia, es posible que la enfermedad sea el producto de una **mutación nueva** (**o de novo**). Esto significa que el gen transmitido por uno de sus progenitores sufrió una alteración en la secuencia del DNA, que provocó una mutación de un alelo normal a un alelo causante de

enfermedad. Los alelos en este locus en las otras células embrionarias del progenitor seguirían siendo normales. En este caso, el riesgo de recurrencia de los hijos posteriores de los mismos padres no sería superior al de la población general. Sin embargo, los hijos del niño afectado podrían tener un riesgo sustancialmente elevado (p. ej., de un 50% para una enfermedad autosómica dominante). Una gran parte de los casos observados de muchas enfermedades autosómicas dominantes son consecuencia de mutaciones nuevas. Por ejemplo, se calcula que 7/8 casos de acondroplasia están causados por mutaciones nuevas y que sólo 1/8 son heredados de un progenitor afectado. Esto se debe principalmente a que la enfermedad tiende a limitar el potencial reproductivo. Para realizar estimaciones exactas del riesgo, es imprescindible saber si la enfermedad de un paciente se debe a una mutación heredada o a una mutación nueva. Esto sólo es posible si se han obtenido unos antecedentes familiares adecuados.

Las mutaciones nuevas son una causa frecuente de aparición de enfermedad genética en una persona sin antecedentes familiares del trastorno. El riesgo de recurrencia es muy bajo para los hermanos de la persona afectada, pero el de sus hijos puede ser sustancialmente elevado.

Mosaicismo de línea germinal

En ocasiones, dos o más hijos presentan una enfermedad autosómica dominante o ligada al cromosoma X sin que hayan antecedentes familiares de la enfermedad. Dado que la mutación es un suceso infrecuente, resulta improbable que se deba a múltiples mutaciones nuevas en la misma familia. El mecanismo probablemente responsable se denomina **mosaicismo de línea germinal** (mosaicismo describe la presencia de más de una línea celular genéticamente distinta en el cuerpo). Durante el desarrollo embrionario de uno de los progenitores, se produjo una mutación que afectó a la totalidad o a parte de las células de la línea germinal, pero a pocas o ninguna de las células somáticas del embrión (fig. 4-9). De este modo, el progenitor tiene la mutación en la línea germinal, pero no expresa la enfermedad porque la mutación está ausente en otras células del cuerpo. Como resultado, el progenitor puede transmitir la mutación a numerosos hijos. Aunque se trata de un fenómeno relativamente raro, cuando se da puede tener efectos significativos en los riesgos de recurrencia.

El mosaicismo de línea germinal se ha estudiado extensamente en la forma perinatal mortal de la osteogénesis imperfecta (OI de tipo II; v. cap. 2), que está causada por mutaciones en los genes del procolágeno de tipo 1. El hecho de que progenitores no afectados a veces tengan múltiples hijos afectados por esta enfermedad llevó a concluir que la OI de tipo II era un rasgo autosómico recesivo. Esto fue cuestionado por estudios en los que se utilizó el procedimiento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar DNA del esperma del padre de dos hijos de OI de tipo II. Este DNA se comparó con DNA extraído de sus células somáticas (fibroblastos cutáneos). Aunque en el DNA de los fibroblastos no se detectaron mutaciones del procolágeno, éstas estaban presentes aproximadamente en una de cada ocho células de esperma.

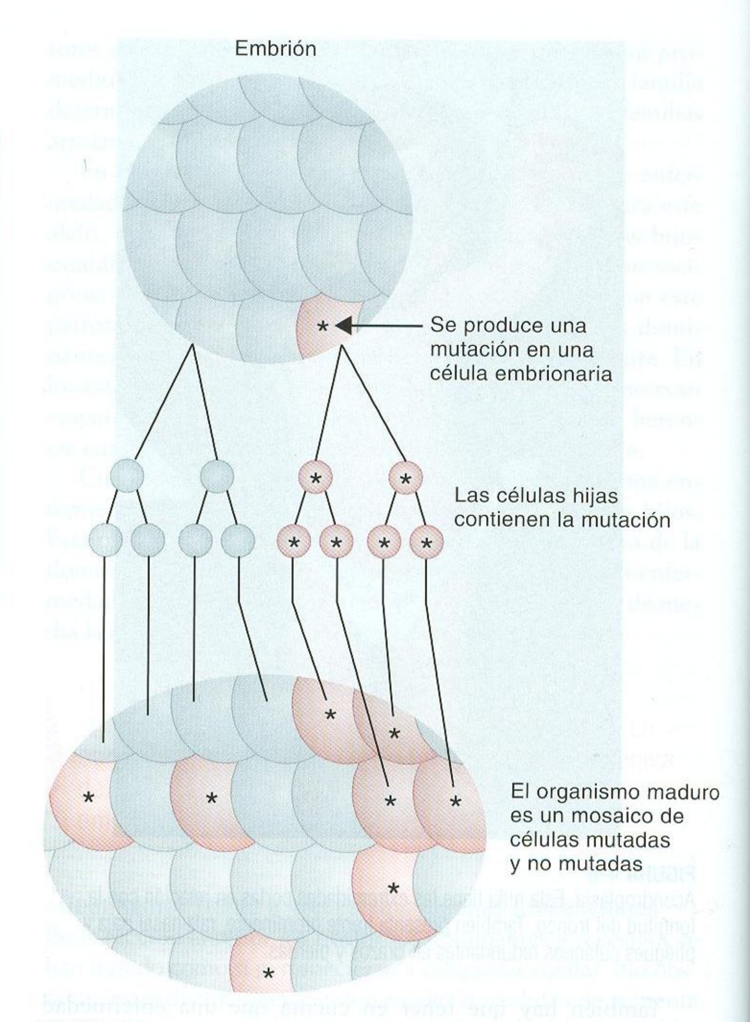


FIGURA 4-9
Se produce una mutación en una célula del embrión en desarrollo. Todos los descendientes de esta célula presentan la misma mutación, lo cual produce mosaicismo. Si la primera célula mutada forma parte del linaje de la línea germinal, se da un mosaicismo de línea germinal.

Esto demostró directamente la presencia de mosaicismo de línea germinal en este hombre. Aunque el mosaicismo de línea germinal se ha demostrado para la OI de tipo II, se cree que la mayoría de los casos no heredados (aproximadamente el 95%) están causados por mutaciones nuevas. Además, se han documentado casos de verdadera herencia autosómica recesiva, así como dos genes distintos que pueden causar OI autosómica recesiva de manera independiente.

Otras enfermedades en las cuales se ha observado mosaicismo de línea germinal son la acondroplasia, la neurofibromatosis de tipo 1, la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia A (las dos últimas se describen en el cap. 5). Se ha estimado que el mosaicismo de línea germinal representa hasta el 15% de los casos de distrofia muscular de Duchenne y el 20% de los casos de hemofilia A en los que no hay antecedentes familiares previos.

El mosaicismo de línea germinal se da cuando la totalidad o parte de la línea germinal de un progenitor está afectada por una mutación patológica pero no así las células somáticas. Eleva el riesgo de recurrencia de los hijos del progenitor mosaico.

Penetrancia reducida

Otra característica importante de muchas enfermedades genéticas es una **penetrancia** reducida (o incompleta). Una persona con un genotipo causante de enfermedad podría no mostrar el fenotipo de la enfermedad en absoluto, a pesar de que puede transmitir la mutación causante de enfermedad a la generación siguiente. El retinoblastoma, un tumor ocular maligno (comentario clínico 4-2), es un buen ejemplo de trastorno autosómico dominante en el que se observa penetrancia reducida. El patrón de transmisión de este trastorno se ilustra en la figura 4-10. Estudios genealógicos han puesto de manifiesto que en torno al 10% de los **portadores obligados** de una mutación causante de retinoblastoma (esto es, que tiene un progenitor afectado e hijos afectados y, por tanto, deben ser portadores de la mutación) no presentan la enfermedad. Se dice entonces que la penetrancia del genotipo causante de la enfermedad es del 90%. Normalmente las tasas de penetrancia se calculan examinando un gran número de familias y determinando el porcentaje de los portadores obligados (u homocigotos obligados, en el caso de los trastornos recesivos) que desarrollan el fenotipo de la enfermedad.



COMENTARIO CLÍNICO 4-2

Retinoblastoma

El retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente en la infancia y afecta aproximadamente a 1 de cada 20.000 niños. Normalmente se inicia entre 3 meses después de la concepción y 4 años de edad, época durante la cual las células retinianas se dividen y proliferan activamente. Casi siempre se presenta clínicamente hacia los 5 años de edad.

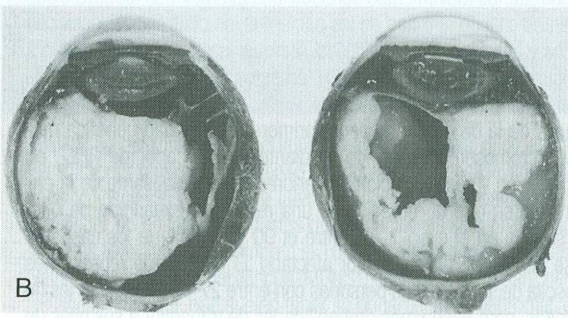
Aproximadamente el 60% de los casos de retinoblastoma están causados por mutaciones somáticas que se producen en las primeras fases del desarrollo y, por tanto, no se transmiten a los hijos del individuo afectado. El 40% restante están causados por mutaciones heredadas. En torno a 3/4 partes de ellos (30% de los casos totales) son consecuencia de mutaciones nuevas, en la mayoría de los casos transmitidas por el padre. El otro 1/4 de los casos heredados (10% del total) están heredados de un progenitor portador de una mutación causante de retinoblastoma en todas sus células. Aproximadamente el 10% de quienes han heredado una mutación causante de la enfermedad nunca desarrollan un tumor (penetrancia reducida).

El análisis de las alteraciones del DNA en el gen causante de la enfermedad, *RB1*, y sus proximidades explicaron al fin el mecanismo responsable de su penetrancia reducida. En resumen, un individuo que ha heredado una mutación de *RB1* causante de la enfermedad es portador de la mutación en todas las células de su cuerpo. Sin embargo, esto no basta para causar la formación de un tumor (si así fuera, cada célula del cuerpo daría origen a un tumor). En cualquier célula, la presencia de un alelo de *RB1* normal es suficiente para evitar la formación de un tumor. Para iniciar un tumor en una célula retiniana en desarrollo, debe producirse un segundo suceso somático que invalide el otro alelo normal de *RB1* (este proceso en dos impactos se describe en mayor detalle en el cap. 11). El segundo suceso, que puede considerarse una mutación somática, tiene una probabilidad relativamente baja de ocurrir en cualquier célula determinada. No obstante, hay al menos un millón de células retinianas en el feto en desarrollo, y cada una de ellas representa un posible objetivo para el suceso. En general, un individuo que ha heredado una mutación causante de enfermedad experimentará una segunda mutación somática en varias células retinianas diferentes, lo que originará varios tumores. Así, el retinoblastoma heredado suele ser multifocal (consistente en varios focos tumorales) y bilateral (afecta a los dos ojos). Dado que los segundos impactos son sucesos aleatorios, una pequeña fracción de las personas que heredan el alelo de la enfermedad nunca experimentan un segundo suceso en ninguna célula retiniana y no desarrollan retinoblastoma. De este modo, el requisito de un segundo suceso explica la penetrancia reducida observada en este trastorno.

El gen del retinoblastoma, *RB1*, codifica un producto proteínico, pRb, que se ha estudiado extensamente. Una de las funciones principales del pRb, cuando está hipofosforilado, es unirse a los miembros de la familia E2F de factores de transcripción nuclear e inactivarlos. La célula necesita E2F activos para pasar de la fase G1 a la fase S de la mitosis. Al inactivar los E2F, el pRb frena el ciclo celular. Cuando es necesaria la división celular, el pRb es fosforilado por complejos de cinasa dependientes de ciclina (v. cap. 2). En consecuencia, el pRb libera y activa E2F. Una mutación de pérdida de función del pRb puede causar una pérdida permanente de la capacidad de unión a E2F. La célula, que ha perdido el freno, sufrirá mitosis repetidas e incontroladas, lo cual puede provocar un tumor. Debido a su efecto controlador en el ciclo celular, el gen *Rb* pertenece a una clase de genes conocidos como inhibidores tumorales (v. cap. 11).

Si no se tratan, los retinoblastomas pueden alcanzar un tamaño considerable y metastatizar en el sistema nervioso central u otros sistemas orgánicos. Por fortuna, normalmente estos tumores son detectados y tratados antes. Si se halla lo bastante pronto con una exploración oftalmológica, es posible tratar el tumor con éxito mediante crioterapia (congelación) o fotocoagulación por láser. En casos más avanzados puede ser necesario tratar con radioterapia, quimioterapia o enucleación (extirpación) del ojo. En la actualidad, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con retinoblastoma en Estados Unidos es de casi el 95%. Puesto que las personas con retinoblastoma familiar han heredado una mutación de *RB1* en todas las células del cuerpo, también son susceptibles a otros tipos de cáncer en etapas posteriores de la vida. En particular, aproximadamente el 15% de quienes heredan la mutación desarrollan posteriormente osteosarcomas (tumores óseos malignos). Otros segundos cánceres frecuentes son sarcomas de las partes blandas y melanomas cutáneos. Por tanto, un control atento para localizar tumores posteriores y la evitación de agentes que pudieran producir una segunda mutación (p. ej., rayos X) constituyen aspectos importantes del manejo del paciente con retinoblastoma heredado.





A, En el ojo derecho de este individuo puede observarse un reflejo blanco (leucocoria) en la exploración oftalmoscópica. **B,** Retinoblastoma bilateral, que revela presencia de tejido neoplásico.

(De Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8.ª ed. St. Louis: Mosby; 1996.)

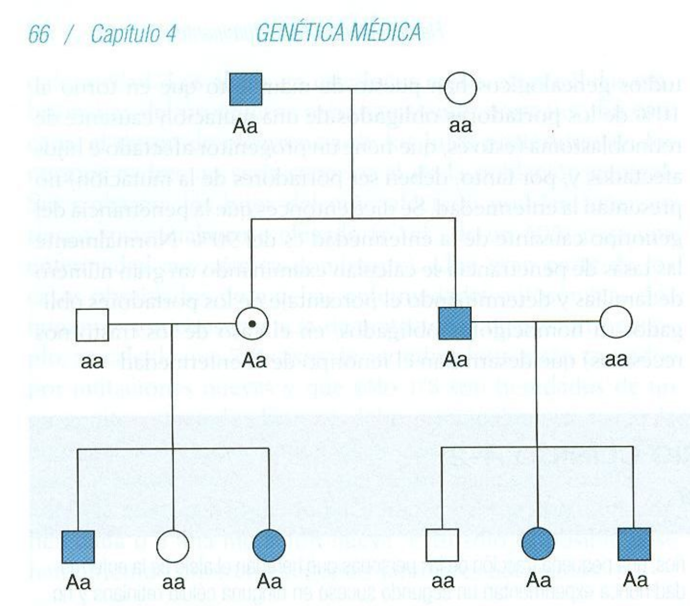


FIGURA 4-10
Genealogía que ilustra el patrón de herencia del retinoblastoma, un trastorno con penetrancia reducida. El portador obligado no afectado, señalado con un punto, tiene el mismo genotipo que los miembros de la genealogía afectados.

La penetrancia reducida describe la situación en la cual personas que tienen un genotipo causante de enfermedad no desarrollan el fenotipo de la enfermedad.

Penetrancia dependiente de la edad

Aunque algunas enfermedades genéticas se expresan en el nacimiento o poco después, muchas otras no se hacen evidentes hasta bien entrada la etapa adulta. El retraso en la edad de inicio de una enfermedad genética se denomina **penetrancia dependiente de la edad**. Uno de los ejemplos más conocidos es la enfermedad de Huntington, un trastorno neurológico cuyos rasgos principales son demencia progresiva y movimientos cada vez más incontrolables de las extremidades (comentario clínico 4-3). El último rasgo se denomina *corea* (del término griego equivalente a «baile», *khoreia*), y la enfermedad se conoce a veces como corea de Huntington. Este trastorno autosómico dominante debe su nombre al Dr. Georgen Huntington, que describió la enfermedad por primera vez en 1872. Normalmente los síntomas no se observan hasta los 30 años de edad o después (fig. 4-11). Así, muchas veces quienes desarrollan la enfermedad tienen hijos antes de ser conscientes



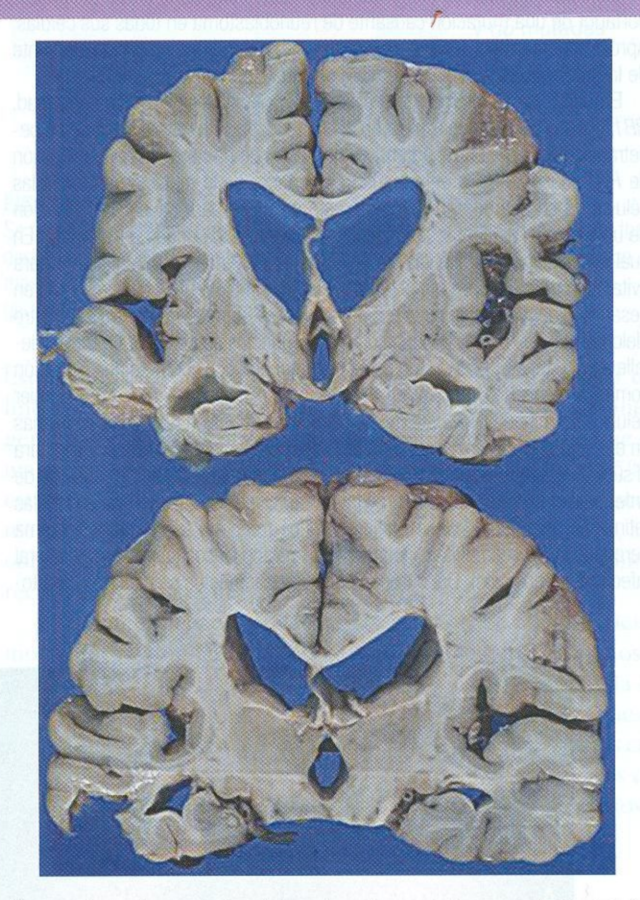
COMENTARIO CLÍNICO 4-3
Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) afecta aproximadamente a 1 de cada 20.000 personas de ascendencia europea. Es mucho menos frecuente en japoneses y africanos. Normalmente, el trastorno se manifiesta entre los 30 y los 50 años de edad, aunque se ha observado con apenas 1 año de edad y hasta los 80 años.

La EH se caracteriza por una pérdida progresiva del control motor, demencia y trastornos psiquiátricos. Hay una pérdida importante de neuronas en el cerebro, detectable mediante técnicas de diagnóstico por la imagen como la resonancia magnética (RM). La captación reducida de glucosa en el cerebro, un signo inicial del trastorno, puede detectarse con tomografía por emisión de positrones (PET). Aunque afecta a muchas partes del cerebro, la región con daños más evidentes es el cuerpo estriado. En algunos pacientes, la enfermedad provoca una pérdida del 25% o más del peso cerebral total.

La evolución clínica de la EH es prolongada. Normalmente, el intervalo entre el diagnóstico inicial y la muerte es de 15 a 20 años. Al igual que en muchos trastornos neurológicos, los pacientes con EH experimentan problemas de deglución; la neumonía por aspiración es la causa de muerte más común. Otras causas frecuentes de muerte son insuficiencia cardiorrespiratoria y hematoma subdural (debido a traumatismo craneal). La tasa de suicidio en pacientes con EH es de 5 a 10 mayor que en la población general. El tratamiento incluye fármacos como las benzodiazepinas para ayudar a controlar los movimientos coreicos. Las alteraciones afectivas, que están presentes casi en la mitad de los pacientes, se controlan a veces con antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos. Aunque estos fármacos ayudan a controlar algunos de los síntomas de EH, en estos momentos no hay modo de alterar el resultado de la enfermedad.

La EH goza de la distinción de ser la primera enfermedad genética mapeada en un cromosoma específico mediante un marcador de RFLP, en 1983. La clonación y secuenciación posteriores del gen causante de la enfermedad revelaron que la mutación es una repetición expandida de CAG (v. cap. 3) situada en el exón 1. En entre el 90 y el 95% de los casos, la mutación se hereda de un progenitor afectado. El número de repeticiones normales oscila de 10 a 26. Las personas con entre 27 y 35 repeticiones no están afectadas, pero tienen más probabilidades de transmitir a sus hijos un número de repeticiones todavía mayor. La herencia de 36 copias o más de la repetición puede producir enfermedad, aunque se observa una penetrancia incompleta del fenotipo de la enfermedad en los individuos con un número



Dos secciones transversales del cerebro de un adulto con enfermedad de Huntington, que ilustran atrofia grave del caudado y ventrículos laterales hipertrofiados.

(Por cortesía del Dr. Thomas Bird, University of Washington.)

de repeticiones de entre 36 y 40. Como en muchos trastornos causados por la expansión de repeticiones de nucleótidos, un mayor número de repeticiones está correlacionado con una edad inferior en el inicio del trastorno. En torno a l 60-70% de la variación en la edad de inicio de la EH puede predecirse en función del número de repeticiones. Hay una tendencia a una mayor expansión de la repetición cuando el padre, y no la madre, transmite la mutación causante de enfermedad, lo que ayuda a explicar la diferencia en la edad de inicio para la enfermedad de transmisión materna y paterna observadas en la figura 4-11. En concreto, el 80% de los casos con inicio antes de los 20 años de edad (EH juvenil) se deben a la transmisión paterna; estos casos se caracterizan por expansiones de la repetición especialmente grandes. Todavía no se ha determinado por qué el grado de inestabilidad de la repetición en el gen de la EH es mayor en caso de transmisión paterna que de transmisión materna.

La clonación del gen de la EH permitió identificar rápidamente el producto génico, la huntingtina. Esta proteína interviene en el transporte de vesículas en las vías secretoras celulares. Además, hay indicios de que la huntingtina es necesaria para la producción normal de factor neurotrófico derivado del cerebro. La expansión de la repetición CAG produce una serie prolongada de residuos de glutamina cerca del extremo amínico de la huntingtina. Aunque no está claro qué papel exacto desempeña el tracto de la glutamina expandido en la causalidad de la enfermedad, está correlacionado con una acumulación de agregados proteínicos tóxicos dentro y cerca de los núcleos neuronales. Se cree que estos agregados son tóxicos y están asociados a una muerte neuronal precoz. La EH destaca porque los homocigotos afectados parecen seguir una evolución clínica muy similar a la de los heterocigotos (a diferencia de la mayoría de los trastornos dominantes, en los cuales los homocigotos muestran una afectación más grave). Este atributo, junto con el hecho de que los modelos murinos con una copia del gen inactivada son perfectamente normales, respalda la hipótesis de que la mutación causa una ganancia de función perjudicial (v. cap. 3).

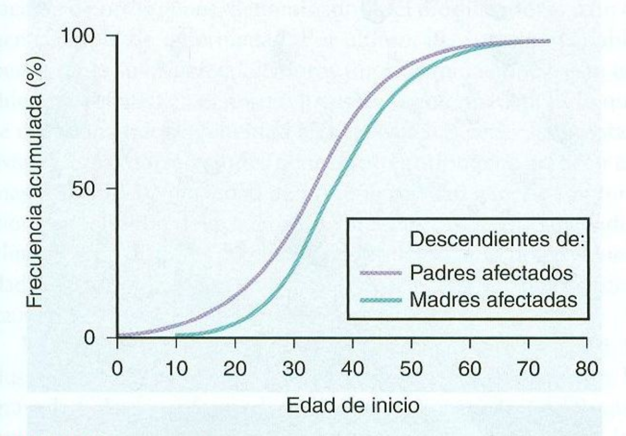


FIGURA 4-11
Distribución de la edad de inicio de la enfermedad de Huntington. La edad de inicio tiende a ser algo menor cuando el progenitor afectado es el padre.

(Datos provenientes de Conneally PM. Huntington disease: Genetics and epidemiology. Am J Hum Genet. 1984;36:520.)

de que son portadores del alelo causante de la misma. Si la enfermedad estuviera presente en el nacimiento, casi la totalidad de las personas afectadas morirían antes de llegar a la edad reproductiva y la frecuencia de la enfermedad en la población sería mucho menor. De este modo, el retraso de la edad de inicio de la enfermedad reduce la selección natural contra un alelo causante de enfermedad, aumentando su frecuencia en una población. La penetrancia dependiente de la edad puede causar dificultades a la hora de deducir el modo de herencia de una enfermedad, porque impide determinar hasta una etapa posterior de la vida si una persona es portadora de una mutación causante de enfermedad.

Una persona con un progenitor con enfermedad de Huntington tiene el 50% de probabilidades de heredar el alelo de la enfermedad. Hasta hace poco, esta persona debía enfrentarse a una pregunta dolorosa: ¿debo tener hijos, sabiendo que hay una posibilidad del 50% de que tenga la mutación y se la pase a la mitad de mis hijos? Con la identificación de la mutación responsable de la enfermedad de Huntington, ahora es posible que las personas en riesgo sepan con un alto grado de seguridad si son portadores de un alelo causante de la enfermedad.

Como se ha mencionado antes, varias enfermedades genéticas importantes muestran una penetrancia dependiente de la edad. Entre ellas se incluyen la hemocromatosis, un trastorno recesivo del almacenamiento del hierro (v. cap. 7), la enfermedad de Alzheimer familiar (v. cap. 12) y muchos cánceres heredados, incluyendo el cáncer de mama autosómico dominante*.

La penetrancia dependiente de la edad se observa en muchas enfermedades genéticas. Complica la interpretación de los patrones de herencia en las familias.

*Estudios epidemiológicos indican que aproximadamente el 5% de los casos de cáncer en Estados Unidos están causados por genes heredados de manera autosómica dominante. En los capítulos 11 y 12 se hallarán más detalles al respecto.



COMENTARIO CLÍNICO 4-4
Neurofibromatosis: una enfermedad con expresión altamente variable

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es uno de los trastornos autosómicos dominantes más frecuentes, afectando aproximadamente a 1 de cada 3.000 individuos en todas las poblaciones. Ofrece un buen ejemplo de la expresión variable de las enfermedades genéticas. Algunos pacientes presentan sólo manchas de café con leche (en referencia al color de las manchas cutáneas hiperpigmentadas), nódulos de Lisch (tumores benignos en el iris) y algunos neurofibromas (tumores nerviosos periféricos no malignos). Con frecuencia estas personas ignoran que padecen el trastorno. Otros pacientes muestran una expresión mucho más grave del trastorno, incluyendo entre cientos y miles de neurofibromas, neurofibromas plexiformes, gliomas de la vía óptica (tumores benignos del nervio óptico), dificultades de aprendizaje, hipertensión, escoliosis (curvatura lateral de la columna) y cánceres. Por fortuna, alrededor de dos terceras partes de los pacientes sólo presentan afectación cutánea leve. Aproximadamente el 10% desarrollan tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (MPNST, del inglés *malignant peripheral nerve sheath tumors*), que suelen tener su origen en neurofibromas plexiformes. La expresión puede variar de manera significativa dentro de la misma familia. Un progenitor con afectación leve puede tener un hijo con afectación grave.

(Continúa)



COMENTARIO CLÍNICO 4-4

Neurofibromatosis: una enfermedad con expresión altamente variable (cont.)

Se ha elaborado un conjunto estándar de criterios diagnósticos para la NF1. Deben cumplirse dos o más de las condiciones siguientes:

1. Seis o más manchas de café con leche de más de 5 mm de diámetro en los pacientes prepúberes y de más de 15 mm en los pacientes pospúberes.
2. Pecas en la región de las axilas o las ingles.
3. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme (esto es, un tumor extenso que aparece a lo largo de la vaina de un nervio grande).
4. Dos o más nódulos de Lisch.
5. Glioma óptico.
6. Lesiones óseas características, especialmente un esfenoides anormal o pseudoartrosis* tibial.
7. Un familiar de primer grado con neurofibromatosis diagnosticada según los seis criterios previos.

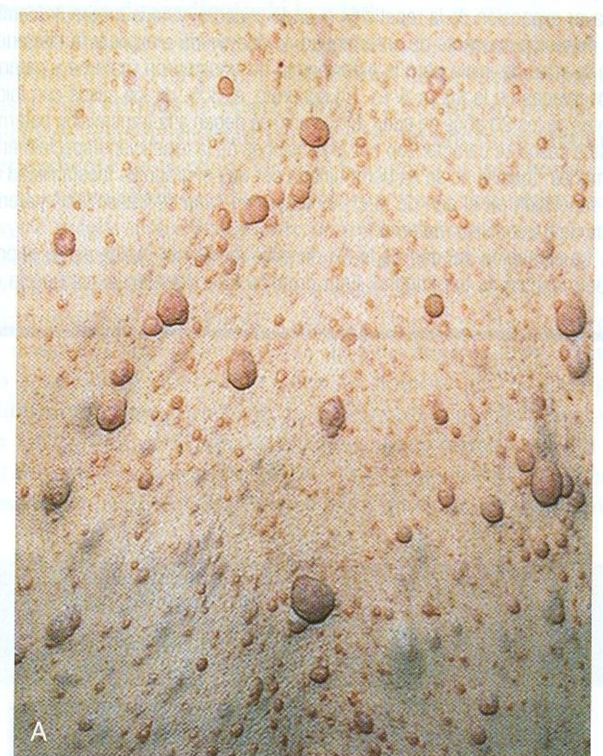
Aunque la NF1 tiene una expresión muy variable, la penetrancia de las mutaciones causantes de la enfermedad es de casi el 100%. El gen *NF1* muestra una de las tasas de mutación más elevadas que se conocen, en torno a 1 de cada 10.000 por generación. Aproximadamente el 50% de los pacientes con NF1 sufren el trastorno debido a mutaciones nuevas. El *NF1* es un gen grande, que abarca alrededor de 350 kb de DNA. Su gran tamaño, que supone un objetivo considerable para la mutación, podría ayudar a explicar la elevada tasa de mutación. El producto génico, la neurofibromina, actúa como inhibidor tumoral (en el cap. 11 se hallarán más detalles). Las mutaciones del *NF1* pueden detectarse aproximadamente en el 90% de los casos utilizando una combinación de métodos de detección, incluyendo secuenciación del DNA, análisis citogenético y análisis de productos anormales (truncados). Las personas con deleción completa del gen *NF1* tienden a estar gravemente afectadas, con un gran número de neurofibromas y un mayor riesgo de desarrollar MPNST.

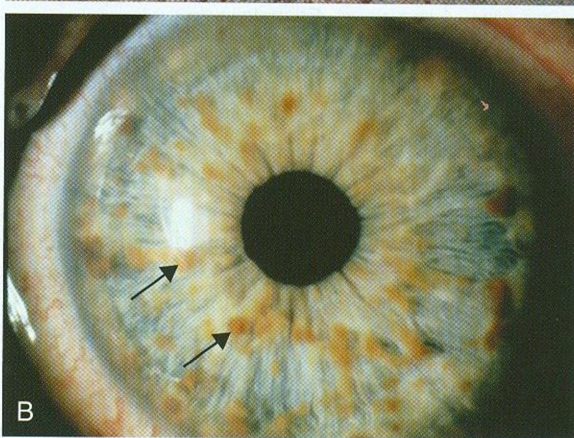
Una mutación del gen *NF1* que se produce durante el desarrollo embrionario sólo afectará a algunas células del individuo, produciendo mosaicismo somático. En este caso, las manifestaciones de la enfermedad pueden estar confinadas a una parte del cuerpo (neurofibromatosis segmentaria).

La neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) es mucho más infrecuente que la NF1 y se caracteriza por schwannomas vestibulares (tumores que surgen en las células de Schwann y afectan al VIII par craneal) y, en ocasiones, manchas de café con leche. No obstante, los pacientes con NF2 no tienen verdaderos neurofibromas, por lo que el término de «neurofibromatosis de tipo 2» es inexacto. El gen *NF2*, que se mapeó en el cromosoma 22, codifica una proteína inhibidora tumoral denominada merlina o schwannomina.

Los casos leves de neurofibromatosis pueden necesitar muy poco tratamiento clínico. Sin embargo, es posible que haya que operar si aparecen cánceres o si los tumores benignos interfieren en el funcionamiento normal. La escoliosis, la pseudoartrosis tibial o el arqueamiento tibial, presentes en menos del 5% de los casos, necesitan tratamiento ortopédico. Puede surgir hipertensión, muchas veces secundaria a un feocromocitoma o a una estenosis (estrechamiento) de la arteria renal. Los problemas clínicos más frecuentes en los niños son dificultades de aprendizaje (presentes aproximadamente en el 50% de las personas con NF1), estatura baja y gliomas ópticos (que pueden provocar pérdida de visión). Un seguimiento atento puede ayudar a detectar estos problemas y minimizar sus efectos. Ensayos clínicos recientes diseñados para reducir o eliminar los tumores observados en pacientes con NF1 han ofrecido esperanzas de mejores opciones terapéuticas.

*La pseudoartrosis puede darse cuando un hueso largo, como la tibia, sufre una pérdida de corteza ósea, lo que provoca debilitamiento y fractura. La formación de callos anormales causa una falsa articulación en el hueso, de ahí su nombre (*arthron* = «articulación»).





Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). **A,** Múltiples neurofibromas en un adulto con neurofibromatosis de tipo 1. **B,** Nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris) visibles en una exploración con lámpara de hendidura de un individuo con neurofibromatosis de tipo 1.
(A de Habif T, Campbell J, Chapman M, et al. Skin Disease: Diagnosis and Treatment. 2.ª ed. St. Louis: Mosby; 2005; B de Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6.ª ed. Filadelfia: Mosby; 2006.)

Expresión variable

La penetrancia y la expresión son entidades distintas. La penetrancia es un fenómeno de todo o nada: o se tiene el fenotipo de la enfermedad o no se tiene. La **expresión variable** se refiere al grado de gravedad del fenotipo de la enfermedad.

La gravedad de la expresión de muchas enfermedades genéticas puede variar enormemente. Un ejemplo bien estudiado de la expresión variable en una enfermedad autosómica dominante es la neurofibromatosis de tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen (en honor al médico alemán que describió el

trastorno en 1882). En el comentario clínico 4-4 se describe en mayor profundidad este trastorno. Un progenitor con expresión leve de la enfermedad —tan leve que no es consciente de tenerla— puede transmitir el alelo causante de la enfermedad a un hijo, que puede manifestar una expresión grave. Al igual que en la penetrancia reducida, la expresión variable representa un mecanismo que permite a los alelos de enfermedad sobrevivir en frecuencias más elevadas en las poblaciones.

Numerosos factores pueden afectar a la expresión de una enfermedad genética. Entre ellos hay influencias ambientales (esto es, no genéticas) como la alimentación, el ejercicio o la exposición a agentes nocivos como el humo de tabaco. En ausencia de un factor ambiental determinado, el gen causante de enfermedad se expresa con una menor gravedad o no se expresa en absoluto (p. ej., la expresión reducida de PKU con una alimentación baja en fenilalanina). Otro factor posible es la interacción de otros genes, denominados **loci modificadores**, con el gen causante de enfermedad. Por último, la expresión variable puede tener su origen en distintos tipos de mutaciones (esto es, diferentes alelos) en el mismo locus de la enfermedad. Es lo que se denomina **heterogeneidad alélica**. Muchas veces se intentan establecer las **correlaciones genotipo-fenotipo** para predecir en mayor medida la gravedad de una enfermedad genética en función del genotipo del paciente. En algunos casos, enfermedades clínicamente distintas pueden ser el resultado de la heterogeneidad alélica, como en las mutaciones de la β-globina que pueden causar drepanocitosis o varias formas de β-talasemia.

La fibrosis quística, descrita en el comentario clínico 4-1, ilustra los modos en que estos factores pueden influir en la gravedad de la enfermedad. Las mutaciones de *CFTR* que provocan una ausencia completa de canales de cloruro en las superficies celulares tienden a producir una enfermedad más grave que las mutaciones que producen canales iónicos cloruros parcialmente activos (heterogeneidad alélica). Parte de la variación de la gravedad de la enfermedad pulmonar en los pacientes con FQ con genotipos idénticos de *CFTR* puede explicarse por la variación del gen *TGFB1* (factor de crecimiento transformador β), un locus modificador. Los pacientes con FQ que sufren infecciones bacterianas más frecuentes y graves, un factor (ambiental) no genético, sufren lesiones pulmonares aceleradas. Así, esta enfermedad ofrece ejemplos de las tres causas principales de expresión variable: heterogeneidad alélica, loci modificadores y factores ambientales.

Debido a los muchos factores que pueden influir en la expresión de una enfermedad genética, es evidente que el término utilizado comúnmente «enfermedad monogénica» es una simplificación excesiva. Aunque una mutación en un único gen puede ser suficiente para causar una enfermedad de este tipo, normalmente en su gravedad —siempre un importante motivo de inquietud para los clínicos— influyen muchos factores genéticos y no genéticos.

La expresión variable de una enfermedad genética puede estar causada por efectos ambientales, loci modificadores o heterogeneidad genética.

Heterogeneidad de locus

Con gran frecuencia, un único genotipo de enfermedad está causado por mutaciones en loci diferentes en diferentes familias: es lo que se denomina **heterogeneidad de locus** (compárese con la heterogeneidad alélica, descrita en la sección anterior, en la que se observan distintas mutaciones en el mismo locus de enfermedad). Un buen ejemplo es la poliquistosis renal adulta (PRA), un trastorno autosómico dominante en el que se observa una acumulación progresiva de quistes renales. Los pacientes pueden desarrollar también quistes hepáticos, hipertensión, aneurismas cerebrales y defectos valvulares cardíacos. Está presente aproximadamente en 1 de cada 1.000 personas de ascendencia europea y es responsable de entre el 8 y el 10% de la nefropatía terminal en Norteamérica. La PRA puede estar causada por mutaciones en genes del cromosoma 16 (*PKD1*) o del cromosoma 4 (*PKD2*). Ambos genes codifican glucoproteínas transmembranarias que interactúan entre sí y pueden estar implicadas en la señalización celular. (Se cree que, cuando la señalización fracasa, la regulación del crecimiento celular queda comprometida, lo que provoca formación de quistes.) En una familia, la enfermedad puede estar causada por una mutación de *PKD1*, mientras que en otra puede estar causada por una mutación de *PKD2*. Los estados patológicos producidos por mutaciones de estos dos genes pueden ser clínicamente indistinguibles.

La OI constituye un segundo ejemplo de heterogeneidad de locus. Recuérdese del capítulo 2 que las subunidades de la triple hélice de procolágeno están codificadas por dos genes, uno del cromosoma 17 y otro del cromosoma 7 (fig. 4-12). Una mutación presente en cualquiera de estos genes puede alterar la estructura normal de la triple hélice, lo que en última instancia resulta en OI. En la tabla 4-2 se dan ejemplos adicionales de enfermedades en las que hay heterogeneidad de locus.

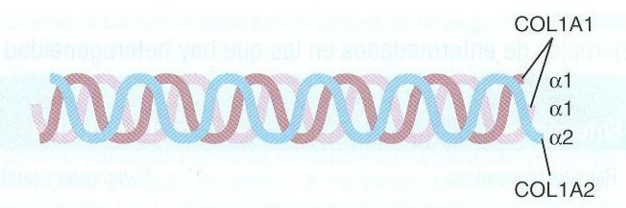


FIGURA 4-12
Estructura de la triple hélice de la proteína del colágeno de tipo 1. Las dos cadenas α_1 están codificadas por un gen del cromosoma 17 y la cadena α_2 por un gen del cromosoma 7.

Se dice que una enfermedad que puede estar causada por mutaciones en loci diferentes en familias distintas muestra heterogeneidad de locus.

Pleiotropía

Se dice que los genes que provocan más de un efecto discernible en el cuerpo son **pleiotrópicos**. Un buen ejemplo de gen con efectos pleiotrópicos se observa en el síndrome de Marfan. Descrito por primera vez en 1896 por Antoine Marfan, un pediatra francés, este trastorno autosómico dominante afecta al ojo, el esqueleto y el sistema cardiovascular (comentario clínico 4-5). La mayoría de los rasgos presentes en el síndrome de Marfan están causados por un tejido conectivo inusualmente extensible. La gran mayoría de los casos de síndrome de Marfan tienen su origen en mutaciones en el gen que codifica la fibrilina, un compuesto del tejido conectivo que está expresado en la mayoría de los tejidos y órganos afectados por el

TABLA 4-2
Ejemplos de enfermedades en las que hay heterogeneidad de locus

Enfermedad	Descripción	Cromosomas en los que hay situados loci conocidos
Retinitis pigmentosa	Retinopatía y pérdida de visión progresivas (v. cap. 8)	Más de 20 regiones cromosómicas identificadas
Osteogénesis imperfecta	Enfermedad de los niños de cristal	7, 17
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	Neuropatía periférica	1, 5, 8, 10, 11, 17, 19, X
Enfermedad de Alzheimer familiar	Demencia progresiva	1, 10, 12, 14, 19, 21
Melanoma familiar	Melanoma autosómico dominante (cáncer de piel)	1, 9
Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis	Cáncer colorrectal autosómico dominante	2p, 2q, 3, 7
Cáncer de mama autosómico dominante	Predisposición al cáncer de mama y de ovarios de inicio temprano	13, 17
Esclerosis tuberosa	Convulsiones, angiofibromas faciales, máculas hipopigmentadas, retraso mental, múltiples hamartomas	9, 16
Poliquistosis renal adulta	Acumulación de quistes renales que provocan insuficiencia renal	4, 16

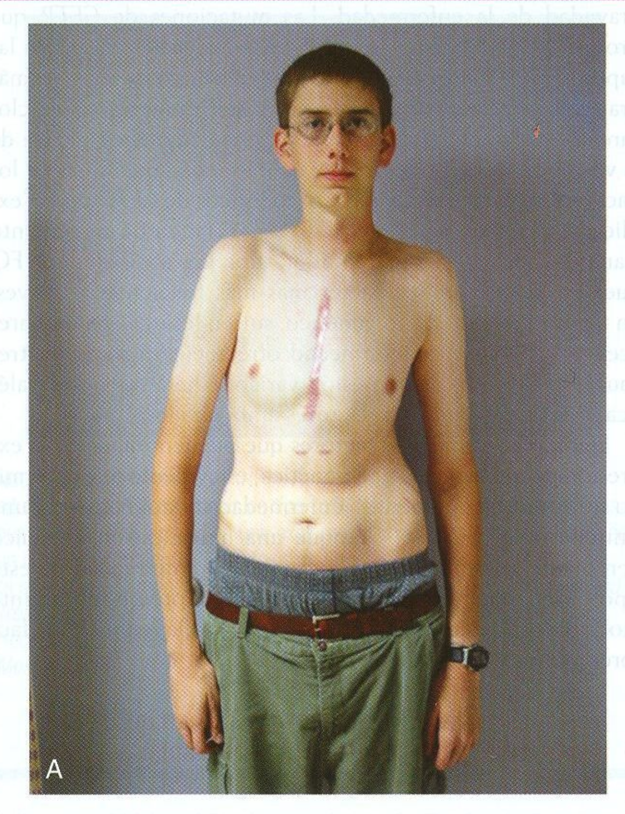


COMENTARIO CLÍNICO 4-5
Síndrome de Marfan: un ejemplo de pleiotropía

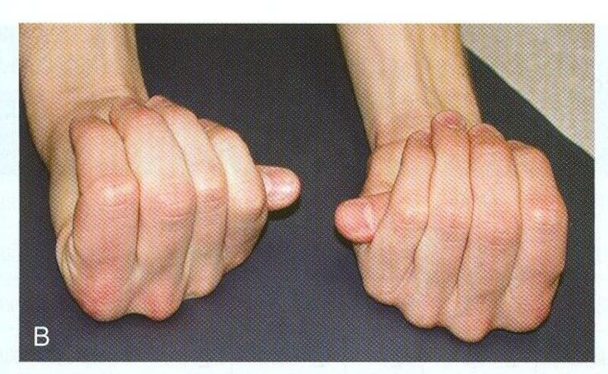
El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante presente aproximadamente en 1 de cada 10.000 norteamericanos. Se caracteriza por defectos en tres sistemas importantes: ocular, esquelético y cardiovascular. Los defectos oculares incluyen miopía, que está presente en la mayoría de los pacientes con síndrome de Marfan, y cristalino desplazado *(ectopia lentis)*, que se observa en aproximadamente la mitad de los pacientes con síndrome de Marfan. Los defectos esqueléticos incluyen dolicostenomelia (miembros inusitadamente largos y delgados), *pectus excavatum* (tórax «en embudo»), *pectus carinatum* (tórax «en quilla»), escoliosis y aracnodactilia (literalmente, «dedos de araña», en referencia a los característicos dedos largos y delgados). Los pacientes con síndrome de Marfan también suelen mostrar hipermovilidad articular.

Los defectos potencialmente más mortales son los del sistema cardiovascular. La mayoría de los pacientes con síndrome de Marfan desarrollan prolapso de la válvula mitral, un trastorno en el cual las valvas de la válvula mitral penetran hacia arriba en la aurícula izquierda durante la sístole. Esto puede provocar insuficiencia mitral (reflujo de sangre a la aurícula izquierda desde el ventrículo izquierdo). No obstante, el prolapso de la válvula mitral se observa en el 1-3% de la población general y a menudo no tiene mayores consecuencias. Una complicación más grave es la dilatación (ensanchamiento) de la aorta ascendente, que está presente en el 90% de los pacientes con síndrome de Marfan. Cuando aumenta la dilatación, la aorta se vuelve susceptible a la disección o la rotura, especialmente cuando el gasto cardíaco es elevado (como durante el ejercicio intenso o el embarazo). Cuando la aorta se ensancha, el ventrículo izquierdo aumenta y se produce una miocardiopatía (lesión en el músculo cardíaco). El resultado final es insuficiencia cardíaca congestiva, una causa frecuente de muerte en los pacientes con síndrome de Marfan.

La mayoría de los casos de síndrome de Marfan están causados por mutaciones de un gen, el *FBN1*, que se expresa en la aorta, el periostio y el ligamento suspensorio del cristalino. Dado que el *FBN1* codifica una proteína del tejido conectivo, la fibrilina, las mutaciones de este gen alteran la estructura del tejido conectivo. Esto ayuda a explicar algunas de las manifestaciones cardiovasculares y oculares de este trastorno. Se han identificado centenares de mutaciones de *FBN1* en los pacientes con síndrome



A, Joven con síndrome de Marfan, que muestra los típicos miembros largos y el rostro estrecho.
(De Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6.ª ed. Filadelfia: Saunders; 2006. p. 549.)



B, Aracnodactilia en una niña 8 años de edad con síndrome de Marfan. Obsérvese la proyección del pulgar mucho más allá de la palma (signo de Steinberg).
(De Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6.ª ed. Filadelfia: Mosby; 2006.)

de Marfan. La mayoría de ellas son mutaciones de sentido erróneo, pero también hay mutaciones del marco de lectura y finalizadoras que producen una fibrilina truncada. En muchos casos, las mutaciones de sentido erróneo producen un fenotipo patológico más grave debido a un efecto negativo dominante (esto es, las proteínas anormales de fibrilina se unen a muchas de las proteínas normales de fibrilina producidas por el alelo normal en un heterocigoto y las inactivan). Una forma neonatal grave de la enfermedad está producida por mutaciones en los exones entre el 24 y el 32. Se ha observado al menos un heterocigoto con síndrome de Marfan compuesto. Este niño, que heredó un alelo causante de la enfermedad de cada uno de sus progenitores heterocigóticos afectados, presentaba insuficiencia cardíaca congestiva grave y murió por paro cardíaco a los 4 meses de edad.

Mutaciones específicas de *FBN1* pueden causar aracnodactilia familiar (sin otros síntomas de síndrome de Marfan), mientras que otras pueden provocar *ectopia lentis.* Una enfermedad denominada *aracnodactilia contractural congénita* muestra muchas de las manifestaciones esqueléticas del síndrome de Marfan, pero no incluye defectos cardíacos ni oculares. Esta enfermedad está causada por mutaciones en un segundo gen, *FBN2*, que codifica otra forma de fibrilina.

Un pequeño porcentaje de las personas con síndrome de Marfan no presentan mutaciones en *FBN1* ni *FBN2,* sino en el gen que codifica el receptor 2 del factor de crecimiento transformador β (*TGFBR2*). Estas mutaciones aumentan la actividad señalizadora del factor de crecimiento transformador β (TGF-β), contribuyendo a la dilatación aórtica y al crecimiento óseo anormal. Curiosamente, se cree que la proteína fibrilina también interactúa con el TGF-β, de tal modo que las mutaciones que alteran la fibrilina podrían aumentar también la señalización por el TGF-β. Así, las mutaciones de *FBN1* pueden producir anomalías estructurales del tejido conectivo, así como una actividad anormal del TGF-β, lo que explica las características pleiotrópicas de este trastorno.

El tratamiento del síndrome de Marfan incluye exploraciones oftalmológicas regulares y, para individuos con dilatación aórtica, la evitación del ejercicio intenso y los deportes de contacto. Además, pueden administrarse bloqueantes β-adrenérgicos (p. ej., atenolol) para reducir la fuerza y brusquedad de las contracciones cardíacas. Esto disminuye la presión en la aorta, aunque no se sabe con seguridad si estos fármacos reducen la dilatación aórtica. En algunos casos, la aorta y la válvula aórtica han sido quirúrgicamente sustituidas por un tubo y una válvula artificial. Con este tratamiento, las personas con síndrome de Marfan pueden tener una vida de una longitud casi normal.

El descubrimiento de una señalización elevada mediante TGF-β ha abierto otra posible vía de tratamiento en el síndrome de Marfan. En modelos murinos de este trastorno se ha puesto de manifiesto que la administración de antagonistas del TGF-β previene la dilatación aórtica. Uno de estos fármacos, el losartán, es un antagonista de los receptores de la angiotensina II de tipo 1 y se utiliza habitualmente para tratar la presión arterial elevada. En estos momentos se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento del síndrome de Marfan.

Varias figuras históricas podrían haber padecido síndrome de Marfan, incluyendo Niccolo Paganini, violinista, y Sergei Rachmaninoff, compositor y pianista. Especialmente controvertida es la propuesta de que Abraham Lincoln tuviera síndrome de Marfan. Tenía signos esqueléticos concordantes con el trastorno y el examen de sus historias clínicas ha revelado que posiblemente tuviera dilatación aórtica. Hay quien ha propuesto que sufría insuficiencia cardíaca en el momento de su muerte y que, de no haber sido asesinado, no habría sobrevivido tampoco a su segundo mandato.

síndrome de Marfan (v. comentario clínico 4-5). Anteriormente hemos comentado otras enfermedades monogénicas en las que se observa pleiotropía, incluyendo la fibrosis quística, en la cual pueden estar afectados glándulas sudoríparas, pulmones y páncreas; la OI, en la cual pueden estar afectados huesos, dientes y escleróticas, así como el albinismo, en el cual están afectados la pigmentación y el desarrollo de la fibra óptica.

> Los genes que ejercen sus efectos en múltiples aspectos de la fisiología o anatomía son pleiotrópicos. La pleiotropía es un rasgo habitual de los genes humanos.

CONSANGUINIDAD EN POBLACIONES HUMANAS

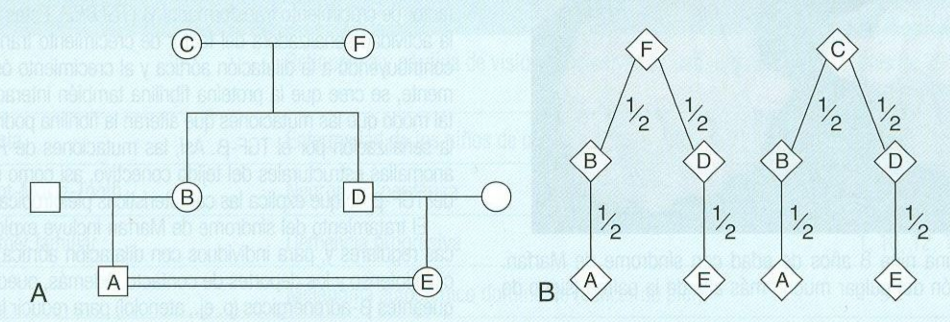
Aunque la consanguinidad es relativamente infrecuente en las poblaciones occidentales, es habitual en muchas poblaciones del mundo. Por ejemplo, las uniones de primos hermanos se dan en entre el 20 y el 50% de los matrimonios de muchos países de Oriente Medio, y los matrimonios de tío y sobrina y prima hermana son frecuentes en algunas partes de la India. Dado que los familiares comparten con mayor frecuencia genes heredados de un antepasado común, las uniones consanguíneas tienen más probabilidades de producir hijos afectados por trastornos autosómicos recesivos. Es posible cuantificar el porcentaje de genes compartidos por una pareja de familiares mediante una estimación del **coeficiente de parentesco** (cuadro 4-1). La estimación de esta cantidad revela, por ejemplo, que los hermanos comparten 1/2 de las secuencias de DNA, de media, porque tienen los mismos progenitores. Tíos y sobrinas comparten 1/4 de las secuencias de DNA debido a sus antepasados comunes, los primos hermanos 1/8, los primos segundos 1/16, los primos terceros 1/32, etc.*

Consanguinidad y frecuencia de las enfermedades recesivas

Recuérdese que aproximadamente 1 de cada 25 individuos de raza blanca es portador de una mutación que causa fibrosis quística. Así, un varón portador de este alelo tiene una posibilidad entre 25 de encontrarse con otra portadora si se empareja con la población general. La probabilidad de encontrarse con otra portadora se triplica si se empareja con una prima hermana, que tiene una posibilidad de 1/8 de ser portadora del mismo gen. En cambio, un portador de una enfermedad recesiva relativamente rara, como la galactosemia clásica (un trastorno metabólico descrito en el cap. 7), sólo tiene una

*Los primos hermanos son hijos de dos hermanos y, por tanto, comparten una pareja de abuelos. Un primo segundo es hijo de un primo hermano. Los primos terceros son hijos de dos primos hermanos diferentes y, por tanto, comparten una pareja de bisabuelos.

CUADRO 4-1
Medición de la consanguinidad: coeficiente de parentesco



A, Genealogía de un emparejamiento de primos hermanos. **B,** La genealogía está resumida para que sólo muestre a los individuos emparentados con los dos primos hermanos.

Para determinar las posibles consecuencias de un emparejamiento consanguíneo, es útil saber qué porcentaje de los genes comparten dos individuos emparentados. El coeficiente de parentesco es una medida de este porcentaje. Evidentemente, los individuos más estrechamente emparentados deben compartir un mayor porcentaje de genes. Empezando con un ejemplo sencillo, un individuo recibe la mitad de sus genes de cada progenitor. Así, el coeficiente de parentesco entre un progenitor y sus hijos es de 1/2. Esto también significa que la probabilidad de que el progenitor y sus hijos compartan un gen determinado (p. ej., un alelo de enfermedad) es de 1/2.

Siguiendo con un ejemplo más complejo, supongamos que se sabe que un hombre es portador heterocigótico de galactosemia, un trastorno metabólico autosómico recesivo relativamente raro. Si se empareja con su prima hermana, ¿cuál es la probabilidad de que ella también sea portadora del gen? Sabemos que esta probabilidad debe ser más elevada que la de la población general, porque los primos hermanos comparten una pareja de abuelos. Por tanto, existe la posibilidad de que el abuelo que transmitió el gen de la galactosemia al portador conocido también se lo transmitiera a la prima del portador. El coeficiente de parentesco especifica esta probabilidad. Abajo, en la figura A a la izquierda, se muestra una genealogía del emparejamiento entre primos hermanos. El portador masculino se denomina A y su prima, E. Dado que sólo nos interesan los miembros de la familia que están emparentados con el hombre y su prima al mismo tiempo, la genealogía está resumida, en la figura B a la derecha, para incluir solamente a los individuos situados entre el hombre y su prima.

Para calcular el coeficiente de parentesco, empezamos por el portador y subimos por la genealogía. Sabemos que hay una probabilidad de 1/2 de que el portador conocido heredó el gen del progenitor emparentado con su prima (denominado B). También hay una probabilidad de 1/2 de que heredara el gen de su otro progenitor, que no está emparentado con su prima y, por tanto, no se incluye en el diagrama. Siguiendo un razonamiento similar, la probabilidad de que el individuo B heredara el gen de la enfermedad de su progenitor, el individuo C, es también de 1/2. La probabilidad de que el individuo C transmitiera a su vez el gen de la enfermedad a su descendencia, D, es de 1/2, y la probabilidad de que D transmitiera el gen la enfermedad a E también es de 1/2. Así, para que E comparta un gen patológico con A, deben haber tenido lugar los cuatro sucesos. La regla de la multiplicación dice que, para hallar la probabilidad de que los cuatro sucesos hayan tenido lugar, calculamos el producto de las cuatro probabilidades. Dado que cada una de estas probabilidades es de 1/2, el resultado es $(1/2)^4 = 1/16$.

Si los individuos A y E compartieran sólo un abuelo, el coeficiente de parentesco sería 1/16. Pero, como la mayoría de los primos hermanos, comparten un abuelo y una abuela. Así, hay dos vías por las que el gen podría haberse transmitido. Para calcular la probabilidad de que el gen se transmitiera por la segunda vía, usamos el mismo procedimiento que en el párrafo anterior y obtenemos una probabilidad de 1/16. Ahora necesitamos calcular la probabilidad de que el gen se transmitiera por la primera o la segunda vía (esto es, a través del abuelo o la abuela). La regla de la adición dice que podemos sumar estas dos probabilidades para obtener la probabilidad total de que A y E compartan un gen patológico: $1/16 + 1/16 = 1/8$. La probabilidad de que la prima del portador tenga el mismo alelo de enfermedad, como resultado de su descendencia de una pareja de abuelos común, es por tanto de 1/8. Éste es el coeficiente de parentesco para primos hermanos*.

Es necesario saber que el individuo E también podría heredar un alelo de enfermedad de un antepasado no incluido en ninguna de estas vías. No obstante, para alelos de enfermedad que son relativamente raros en las poblaciones, es una probabilidad pequeña y normalmente puede no tenerse en cuenta.

Las reglas para calcular el coeficiente de parentesco pueden resumirse como sigue:

1. Cada individuo sólo puede aparecer una vez en una vía.
2. Se empieza siempre con un individuo, se asciende por la genealogía hasta el antepasado común y luego se desciende hasta el otro individuo.
3. El coeficiente de parentesco de una vía es de $(1/2)^{n-1}$, donde n es el número de individuos de la vía.
4. Si hay múltiples rutas (esto es, múltiples antepasados comunes), se suman las probabilidades de cada ruta.

*Una cantidad relacionada, empleada con frecuencia en genética poblacional, es el coeficiente de endogamia. Este coeficiente es la probabilidad de que un individuo sea homocigótico en un locus como resultado de la consanguinidad de sus progenitores. Para un tipo de emparejamiento determinado, el coeficiente de endogamia de un individuo siempre es igual al coeficiente de parentesco de sus progenitores multiplicado por 1/2 (p. ej., el coeficiente de endogamia de los hijos de un emparejamiento de primos hermanos es de 1/16).

TABLA 4-3
Niveles de mortalidad en matrimonios entre primos y matrimonios no emparentados en determinadas poblaciones humanas

Población	Tipo de mortalidad	1,0 Primos		1,5 Primos*		2,0 Primos		No emparentados	
		%	N	%	N	%	N	%	N
Amish (Antiguo Orden)	Prerreproductiva	14,4	1.218[†]	–	–	13,3	6.064	8,2	17.200
Bombay, India	Perinatal	4,8	3.309	2,8	176	0	30	2,8	35.620
Francia (Loir-et-Cher)	Prerreproductiva	17,7	282	6,7	105	11,7	240	8,6	1.117
Fukukoa, Japón	0 a 6 años	10,0	3.442	8,3	1.048	9,2	1.066	6,4	5.224
Hirado, Japón	Prerreproductiva	18,9	2.301	15,3	764	14,7	1.209	14,3	28.569
Kerala, India	Prerreproductiva	18,6	391	–	–	11,8	34	8,7	770
Punjab, Pakistán	Prerreproductiva	22,1	3.532	22,9	1.114	20,1	57	16,4	4.731
Suecia	Prerreproductiva	14,1	185	13,7	227	11,4	79	8,6	625
Mormones de Utah	Prerreproductiva	22,4	1.048	15,3	517	12,2	1.129	13,2	302.454

**Primos segundos.*
[†]Incluye 1,5 primos.
Modificado a partir de Jorde LB. Inbreeding in human populations. En: Dulbecco R, ed. Encyclopedia of Human Biology. Vol 5. Nueva York: Academic Press; 1997. p. 1-13.

probabilidad de 1/70 de emparejarse con otro portador de la población general. Dado que comparte 1/8 de su DNA con su prima hermana, la probabilidad de que ésta también tenga la mutación de la galactosemia sigue siendo de 1/8. Con esta enfermedad, más infrecuente, la probabilidad de que un portador se empareje con otro portador es 21 veces mayor en un matrimonio entre primos hermanos que en un matrimonio entre individuos no emparentados. Esto ilustra un principio importante: cuanto más rara es la enfermedad recesiva, más probabilidades hay de que los progenitores de un individuo afectado sean consanguíneos.

Este principio se ha demostrado empíricamente. Un estudio francés puso de manifiesto que la frecuencia de los matrimonios entre primos hermanos en ese país era inferior al 0,2%. De los pacientes con fibrosis quística, un trastorno recesivo relativamente frecuente, el 1,4% eran hijos de parejas de primos hermanos. Este porcentaje subía hasta el 7,1% para la cistinosis y el 12,5% para la acromatopsia, ambos trastornos recesivos menos frecuentes.

La consanguinidad aumenta la probabilidad de que los miembros de la pareja sean portadores de la misma mutación causante de enfermedad. Se da con mayor frecuencia en las genealogías que presentan enfermedades recesivas infrecuentes que en las que presentan enfermedades recesivas comunes.

Consecuencias de la consanguinidad para la salud

Se ha calculado que cada persona es portadora del equivalente de entre una y cinco mutaciones recesivas que serían mortales para los hijos si se emparejan con otra copia de la mutación (esto es, homocigosidad). Por tanto, sería de esperar que los emparejamientos entre familiares produjeran hijos con enfermedades genéticas con mayor frecuencia. En realidad, la mayoría de los estudios revelan que las tasas de mortalidad de los hijos de matrimonios entre primos hermanos son sustancialmente superiores a las de la población general (tabla 4-3). De igual modo, la prevalencia de la enfermedad genética es aproximadamente dos veces superior en los hijos de matrimonios entre primos hermanos que en los hijos de personas no emparentadas. Los matrimonios entre primos hermanos son ilegales en la mayoría de los estados norteamericanos. Los matrimonios entre familiares más cercanos (excepto primos hermanos dobles, que comparten las dos parejas de abuelos) están prohibidos en todo Estados Unidos.

Hay muy pocos datos sobre los emparejamientos entre hermanos o entre padres e hijos (definidos como **incesto**). Los limitados datos existentes indican que la proporción de hijos anormales que son fruto de emparejamientos incestuosos es muy elevada: entre 1/4 y 1/2. El retraso mental es especialmente frecuente en estos descendientes. Debido al pequeño tamaño muestral de estos estudios, es difícil separar los efectos de la genética de los de un ambiente inferior al normal. Es probable que los problemas que experimentan los hijos de los emparejamientos incestuosos tengan influencias tanto genéticas como ambientales.

En el nivel poblacional, la consanguinidad aumenta la frecuencia de la enfermedad genética y la mortalidad. Cuanto mayor es el grado de consanguinidad, mayor es el aumento.

Preguntas de estudio

1. Un varón con acondroplasia se casa con una mujer con un fenotipo normal. Si tienen cuatro hijos, ¿cuál es la probabilidad de que ninguno de ellos esté afectado por este trastorno? ¿Cuál es la probabilidad de que todos estén afectados?
2. La penetrancia estimada del retinoblastoma familiar es de aproximadamente el 90%. Si un hombre tiene retinoblastoma familiar y se empareja con una mujer que no es portadora de una mutación del retinoblastoma, ¿cuál es el riesgo de que sus hijos desarrollen la enfermedad?
3. Una mujer de 30 años de edad tenía una hermana que murió de enfermedad de Tay-Sachs infantil, un trastorno autosómico recesivo que es mortal antes de los 6 años. ¿Cuál es la probabilidad de que esta mujer sea portadora heterocigótica de la mutación de Tay-Sachs?
4. Un hombre tiene neurofibromatosis de tipo 1. Su madre también sufría este trastorno. ¿Cuál es la probabilidad de que su hermana también tenga la enfermedad? Si no se conoce el fenotipo de su hermana, ¿cuál es la probabilidad de que la hija de su hermana tenga neurofibromatosis de tipo 1?
5. Consideremos una mujer que es portadora heterocigótica conocida de una mutación causante de PKU (autosómica recesiva). ¿Cuál es la probabilidad de que sus dos nietos, que son primos hermanos, sean los dos portadores heterocigóticos de este alelo causante de PKU? Supongamos que la mujer está afectada por PKU. ¿Cuál es la probabilidad de que sus dos nietos sean portadores del alelo causante de la enfermedad?
6. Dos individuos emparejados, llamados A y B en la figura 4-13, comparten un único bisabuelo. ¿Cuál es su coeficiente de parentesco? Supongamos que un miembro de la pareja es portador heterocigótico de la PKU. ¿Cuál es la probabilidad de que esta pareja tenga un hijo afectado por PKU?

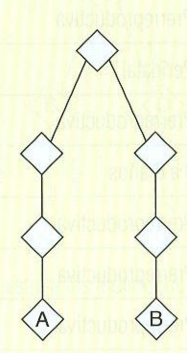


FIGURA 4-13
Diagrama para la pregunta de estudio 6.

7. Un sospechoso en un caso de violación ha sido tipado para tres loci de STR (repeticiones cortas en tándem). Sus alelos concuerdan con los de la muestra probatoria (semen extraído de la víctima de la violación) para cada locus. Es heterocigoto para los dos primeros loci y homocigoto para el tercero. Las frecuencias alélicas para el locus 1 en la población general son de 0,05 y 0,10. Para el locus 2, son de 0,07 y 0,02. Para el locus 3, la frecuencia alélica en la población general es de 0,08. ¿Cuál es la probabilidad de que un individuo aleatorio de la población general encaje con la muestra probatoria?
8. Un varón implicado en un caso de paternidad se ha hecho una prueba de DNA para determinar si es el padre del bebé o no. Se han analizado cuatro loci de STR para él, la madre y el bebé. Los alelos del bebé y los del hombre coinciden en los cuatro loci. Las frecuencias de estos alelos en la población general son de 0,05, 0,01, 0,01 y 0,02. ¿Cuál es la probabilidad de que otra persona de la población general sea el padre del bebé?

Bibliografía recomendada

Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. Oncogene 2006;25:5341–9.

Bittles A. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. Clin Genet 2001;60:89–98.

Borrell-Pages M, Zala D, Humbert S, Saudou F. Huntington's disease: From huntingtin function and dysfunction to therapeutic strategies. Cell Mol Life Sci 2006;63:2642–60.

Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet 2007;44:81–8.

Grantham JJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2008;359:1477–85.

Gusella JF, Macdonald ME. Huntington's disease: Seeing the pathogenic process through a genetic lens. Trends Biochem Sci 2006;31:533–40.

Jorde LB. Inbreeding in human populations. In : Dulbecco R (ed): Encyclopedia of Human Biology, Vol. 5. Nueva York: Academic Press: 1997, pp. 1–13.

Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. Lancet 2005;366: 1965–76.

Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. Circulation 2008;117:2802–13.

Knowles MR. Gene modifiers of lung disease. Curr Opin Pulm Med 2006;12:416–21.

Li SH, Li XJ. Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. Trends Genet 2004;20:146–54.

Melamud A, Palekar R, Singh A. Retinoblastoma. Am Fam Physician 2006;73:1039–44.

Modell B, Darr A. Science and society: Genetic counselling and customary consanguineous marriage. Nat Rev Genet 2002;3:225–9.

Nadeau JH. Modifier genes in mice and humans. Nature Rev Genet 2001;2:165–74.

Potter A, Phillips JA, Rimoin DL. Genetic disorders of the pituitary gland. In : Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds): Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, Vol. 2. Filadelfia: Churchill Livingstone: 2007, pp. 1889–931.

Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: From molecular pathogenesis to clinical treatment. Curr Opin Genet Dev 2007;17:252–8.

Reynolds RM, Browning G, Nawroz I, Campbell IW. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: Neurofibromatosis type 1. Lancet 2003;361:1552–4.

Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. Curr Opin Pediatr 2006;18:604–13.

Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med 2005;352:1992–2001.

Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple. Lessons from phenylketonuria. Trends Genet 1999;15:267–72.

Sturm RA, Teasdale RD, Box NF. Human pigmentation genes: Identification, structure and consequences of polymorphic variation. Gene 2001;277:49–62.

Theos A, Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. Ann Intern Med 2006;144:842–9.

Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet 2007;369:1287–301.

Walker FO. Huntington's disease. Lancet 2007;369:218–28.

Zlotogora J. Germ line mosaicism. Hum Genet 1998;102:381–6.

Recursos en Internet

Cystic Fibrosis Mutation Database (también contiene enlaces a otros sitios web útiles sobre la fibrosis quística). *http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/*

Eye Cancer Network: Retinoblastoma (descripciones, fotografías y enlaces útiles). *http://www.eyecancer.com/Patient/Condition.aspx?nID=53&Category=Retinal+Tumors&Condition=Retinoblastoma*

National Center for Biotechnology Information: Genes and Disease (breves resúmenes de muchas de las enfermedades genéticas descritas en este texto). *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowTOC&rid=gnd.TOC&depth=2*

National Institute of Neurological Diseases and Stroke: Huntington Disease Information Page. *http://www.ninds.nih.gov/disorders/huntington/huntington.htm*

National Marfan Foundation (información básica sobre el síndrome de Marfan, con enlaces a otros sitios). *http://www.marfan.org/*

National Neurofibromatosis Foundation (muchos enlaces útiles a recursos en línea). *http://www.ctf.org/*

Capítulo 5

MODOS DE HERENCIA LIGADOS AL SEXO Y NO CLÁSICOS

El capítulo anterior trató de los genes situados en los 22 autosomas; su modo de herencia fue dilucidado por Gregor Mendel. En este capítulo analizamos las mutaciones causantes de enfermedad que se heredan de maneras desconocidas para Mendel y que por tanto se denominan a veces **no mendelianas**.

Las primeras mutaciones que comentaremos son las variantes del DNA de los cromosomas sexuales (X e Y), conocidas como **mutaciones ligadas al sexo**. El cromosoma X es un cromosoma grande, que contiene alrededor del 5% DNA genómico nuclear (aproximadamente 155 millones de pares bases [155 megabases, 155 Mb]). Casi 1.100 genes se han localizado en el cromosoma X. Se dice que las enfermedades causadas por genes de este cromosoma están **ligadas al cromosoma X**. A diferencia del cromosoma X, el cromosoma Y es bastante pequeño (60 Mb) y sólo contiene unas decenas de genes.

El siguiente grupo de mutaciones causantes de enfermedad está situado en el genoma mitocondrial, que sólo se hereda de la madre. Así, las enfermedades mitocondriales siguen un patrón de herencia especial en las familias. Análisis extensos han revelado un número creciente de mutaciones causantes de enfermedad en el genoma mitocondrial.

Por último, describimos dos procesos que no se han dilucidado hasta las últimas dos o tres décadas: la anticipación y el *imprinting* o impronta genómica. La **anticipación** hace referencia a la edad de inicio más temprana de algunas enfermedades genéticas en las generaciones más recientes. El ***imprinting*** alude al hecho de que algunos genes sólo se expresan en los cromosomas transmitidos por vía paterna y otros sólo en los cromosomas transmitidos por vía materna. Nuestros conocimientos de estos procesos descubiertos recientemente han aumentado de manera considerable gracias a los análisis moleculares de humanos y modelos de organismos.

INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

El cromosoma X contiene muchos genes codificantes de proteínas importantes y desde hace mucho tiempo se sabe que las hembras humanas tienen dos cromosomas X y los varones sólo uno. Así, las mujeres tienen dos copias de cada gen ligado al cromosoma X y los hombres sólo una. Sin embargo, ambos sexos no difieren en lo que se refiere a las cantidades de productos proteínicos (p. ej., valores de enzimas) codificados por la mayoría de estos genes. ¿Cuál puede ser la razón?

A principios de la década de 1960, Mary Lyon formuló la hipótesis de que un cromosoma X de cada célula somática de la mujer está inactivado. Esto provocaría una **compensación de la dosis**, es decir, que se igualara la cantidad de productos génicos ligados al cromosoma X en hombres y mujeres. La hipótesis de Lyon declaraba que la inactivación del cromosoma X se produce en las primeras etapas del desarrollo embrionario de la mujer y que en algunas células está inactivado el cromosoma X proveniente del padre, mientras que en otras está inactivado el cromosoma X proveniente de la madre. En cada célula se escoge aleatoriamente uno de los cromosomas X para ser inactivado, de modo que los cromosomas X provenientes de la madre y del padre están inactivados aproximadamente en la mitad de las células del embrión cada uno. Así, la inactivación, al igual que la transmisión del gameto, es análoga a un experimento de tirar monedas al aire. Una vez que un cromosoma X está inactivado en una célula, permanecerá inactivo en todos los descendientes de esta célula. Por tanto, la inactivación del cromosoma X es un proceso determinado aleatoriamente, pero *fijo* (o permanente). Como consecuencia de la inactivación del cromosoma X, todas las mujeres normales tienen dos poblaciones de células diferentes: una población presenta un cromosoma X proveniente del padre activo, y la otra un cromosoma X proveniente de la madre activa. (En la fig. 5-1 se ofrece un resumen de este proceso.) Dado que cuentan con dos poblaciones de células, las mujeres son mosaicos (v. cap. 4) para la actividad del cromosoma X. Los varones, que sólo tienen una copia del cromosoma X, no son mosaicos, sino **hemicigóticos** para el cromosoma X (*hemi* significa «medio»).

La hipótesis de Lyon dice que sólo un cromosoma X de cada célula se inactiva aleatoriamente en las primeras etapas del desarrollo embrionario de las mujeres. Esto garantiza que las mujeres, que tienen dos copias del cromosoma X, producirán los productos de los genes ligados al cromosoma X en cantidades aproximadamente similares a las producidas en los varones (compensación de la dosis).

La hipótesis de Lyon estaba basada en varios datos, la mayoría de los cuales provenían de estudios con animales. En

Cigoto

División celular inicial

Corpúsculo de Barr

Inactivación del cromosoma X

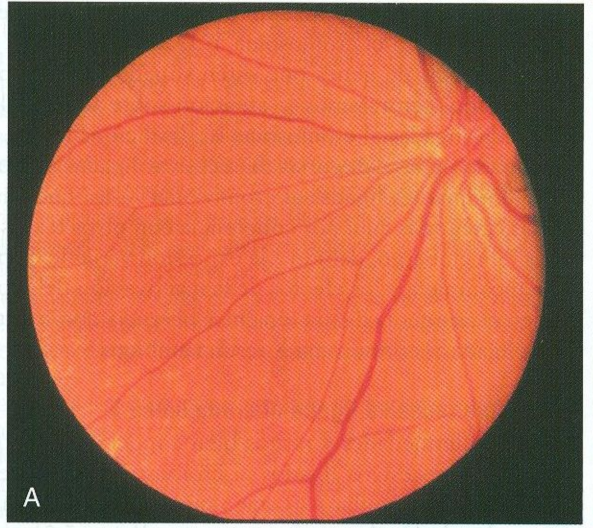
Células somáticas mosaicas en una mujer

FIGURA 5-1
Proceso de inactivación del cromosoma X. Los cromosomas X materno (*m*) y paterno (*p*) están ambos activos en el cigoto y en las primeras células embrionarias. Entonces tiene lugar la inactivación del cromosoma X, tras la cual hay células con un cromosoma X paterno activo y células con un cromosoma X materno activo. Así, las mujeres son mosaicos para el cromosoma X, tal como se observa en la muestra de tejido de la parte inferior de la figura.

primer lugar, se sabía que normalmente las hembras son mosaicos para algunos rasgos ligados al cromosoma X y los varones no. Por ejemplo, los ratones de sexo femenino que son heterocigóticos para ciertos genes del color de la piel ligados al cromosoma X mostraban una coloración moteada en la piel, mientras que los ratones de sexo masculino no. Un ejemplo similar es el del gato calicó. Las gatas tienen manchas alternantes negras y naranjas en la piel que corresponden a dos poblaciones de células: una que contiene cromosomas X en los que está activo un alelo «naranja» y otra que contiene cromosomas X en los que está activo un alelo «negro». Los gatos macho de esta raza no muestran alternancia de colores. Un último ejemplo, observado en humanos, es el albinismo ocular ligado al cromosoma X. Se trata de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por la ausencia de producción de melanina en la retina y por problemas oculares como el nistagmo (movimientos oculares rápidos involuntarios) y la agudeza visual reducida. Los varones que heredan la mutación muestran una ausencia de melanina relativamente uniforme en las retinas, y los heterocigotos de sexo femenino muestran manchas alternantes de tejido pigmentado y no pigmentado (fig. 5-2).

La hipótesis de Lyon también estaba respaldada por datos bioquímicos. La enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) está codificada por un gen del cromosoma X y se halla en las mismas cantidades en hombres y mujeres (compensación de la dosis). En las mujeres que son heterocigotas para dos alelos frecuentes de G6PD (denominados *A* y *B*), algunas células cutáneas producen sólo la variante A de la enzima y otras producen sólo la variante B. Esto constituye una nueva prueba del mosaicismo del cromosoma X en las mujeres.

Por último, estudios citogenéticos de la década de 1940 pusieron de manifiesto que las células en interfase de las gatas a menudo contenían una masa de cromatina condensada en los núcleos. Estas masas estaban ausentes en los machos. Se las denominó **corpúsculos de Barr**, en honor a Murray Barr, uno de los científicos que las describió. Barr y su colaborador Ewart Bertram plantearon la hipótesis de que el corpúsculo de Barr representaba un cromosoma X altamente condensado. Ahora se sabe que Barr y Bertram tenían razón, y que el cromosoma X inactivo puede observarse en forma de corpúsculo de Barr en las células somáticas de las hembras normales. Este estado condensado está correlacionado con la actividad transcripcional y su DNA se replica en un momento posterior de la fase S al de los otros cromosomas.



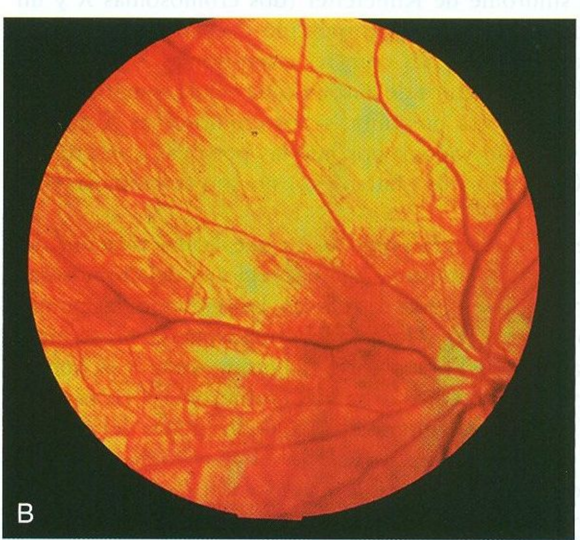


FIGURA 5-2
Fotos del fondo de ojo en el albinismo ocular ligado al cromosoma X. **A**, Fotografía del fondo de ojo de una portadora heterocigótica para el albinismo ocular ligado al cromosoma X. Las manchas pigmentadas y no pigmentadas demuestran el mosaicismo del cromosoma X como consecuencia de la inactivación aleatoria del mismo. **B**, Fotografía del fondo de ojo del hijo de la portadora heterocigótica, que muestra una falta mucho mayor de pigmento de melanina.
(Por cortesía del Dr. Donnell J. Creel, University of Utah Health Sciences Center.)

La hipótesis de Lyon está respaldada por datos citogenéticos: los corpúsculos de Barr, que son cromosomas X inactivos, sólo se observan en las células con dos o más cromosomas X. También está respaldada por estudios bioquímicos y animales que revelan mosaicismo de rasgos ligados al cromosoma X en heterocigotos de sexo femenino.

Otros estudios han demostrado en gran parte la hipótesis de Lyon. El RNA mensajero (mRNA) se transcribe a partir de sólo un cromosoma X en cada célula somática de una mujer normal. El proceso de inactivación tiene lugar en un plazo de entre 7 y 10 días aproximadamente después de la fertilización, cuando la masa celular embrionaria no contiene más que unas decenas de células. La inactivación se inicia en una única región de 1 Mb en el brazo largo del cromosoma, el **centro de inactivación del cromosoma X**, y luego se extiende por todo el cromosoma. Aunque la inactivación es aleatoria en las células que componen en propio embrión, sólo el cromosoma X proveniente del padre se inactiva en las células que convertirán en tejido extraembrionario (p. ej., la placenta). La inactivación del cromosoma X es permanente para todas las células somáticas en la mujer, pero el cromosoma X inactivo debe volver a activarse posteriormente en la línea germinal de la mujer para que todos los óvulos reciban una copia activa del cromosoma X.

Una implicación importante de la hipótesis de Lyon es que el número de corpúsculos de Barr en las células somáticas es siempre uno menos que el número de cromosomas X. Las mujeres normales tienen un corpúsculo de Barr en cada célula somática, y los varones normales no tienen ninguno. Las mujeres con síndrome de Turner (v. cap. 6), al tener sólo un cromosoma X, carecen de corpúsculos de Barr. Los varones con síndrome de Klinefelter (dos cromosomas X y un cromosoma Y) tienen un corpúsculo de Barr en las células somáticas, y las mujeres con tres cromosomas X por célula tienen dos corpúsculos de Barr en cada célula somática. Este patrón lleva a otra pregunta: si los cromosomas X adicionales están inactivados, ¿por qué las personas con cromosomas X sobrantes (o «faltantes») no son fenotípicamente normales?

La respuesta a esta pregunta es que la inactivación del cromosoma X es *incompleta*. Algunas regiones del cromosoma X siguen activas en todas las copias. Por ejemplo, las puntas de los brazos cortos y largos del cromosoma X no se inactivan. La punta del brazo corto del cromosoma X es homóloga para el brazo corto distal del cromosoma Y (v. cap. 6). En total, aproximadamente el 15% de los genes del cromosoma X escapan a la inactivación y el número de genes del brazo corto que escapan a la inactivación es relativamente superior a los del brazo largo. Algunos de los genes ligados al cromosoma X que permanecen activos en las dos copias del cromosoma X tienen homólogos en el cromosoma Y, lo que preserva una misma dosis génica en hombres y mujeres. Así, tener copias sobrantes (o faltantes) de partes inactivas del cromosoma X contribuye a la aparición de anomalías fenotípicas.

La inactivación del cromosoma X es aleatoria, fija e incompleta. Lo último ayuda a explicar por qué, a pesar de la inactivación del cromosoma X, la mayoría de las personas con números anómalos de cromosomas sexuales tienen un fenotipo patológico.

El centro de la inactivación del cromosoma X contiene un gen, el *XIST*, que sólo se transcribe en el cromosoma X inactivo; sus transcriptos de mRNA, de 17 kb, se detectan en las mujeres normales, pero no en los varones normales. Sin embargo, el transcripto de RNA no se traduce en una proteína. Por el contrario, permanece en el núcleo y recubre el cromosoma X inactivo. Este proceso de recubrimiento podría actuar como señal que lleva a otros aspectos de la inactivación, incluyendo la replicación tardía y la condensación del cromosoma X inactivo.

La metilación y la desacetilación de las histonas son características adicionales del cromosoma X inactivo. Muchos dinucleótidos CG de las regiones 5′ de los genes del cromosoma X inactivo están muy metilados, y la administración de fármacos desmetilantes, como la 5-azacitidina, puede reactivar parcialmente un cromosoma X inactivo *in vitro*. Sin embargo, la metilación no parece implicada en la extensión de la señal de inactivación desde el centro de inactivación hasta el resto del cromosoma X. Es más probable que sea responsable del mantenimiento de la inactivación de un cromosoma X específico en una célula y todos sus descendientes.

El gen *XIST* está situado en el centro de inactivación del cromosoma X y es necesario para su inactivación. Codifica un producto de RNA que recubre el cromosoma X inactivo. La inactivación del cromosoma X está también asociada a la metilación del cromosoma X inactivo, un proceso que podría ayudar a garantizar la estabilidad a largo plazo de la inactivación.

HERENCIA LIGADA AL SEXO

Los genes ligados al sexo son los que están situados en el cromosoma X o en el cromosoma Y. Dado que sólo se conocen unas decenas de genes que estén situados en el cromosoma Y humano, centraremos la atención sobre todo en las enfermedades ligadas al cromosoma X. Tradicionalmente se las ha agrupado en las categorías de recesivas ligadas al cromosoma X y dominantes ligadas al cromosoma X, así que empleamos estas categorías aquí por coherencia con otros textos publicados. Sin embargo, debido a la expresión variable, la penetrancia incompleta y los efectos de la inactivación del cromosoma X, en ocasiones la distinción entre herencia dominante y recesiva ligada al cromosoma X resulta ambigua.

Herencia recesiva ligada al cromosoma X

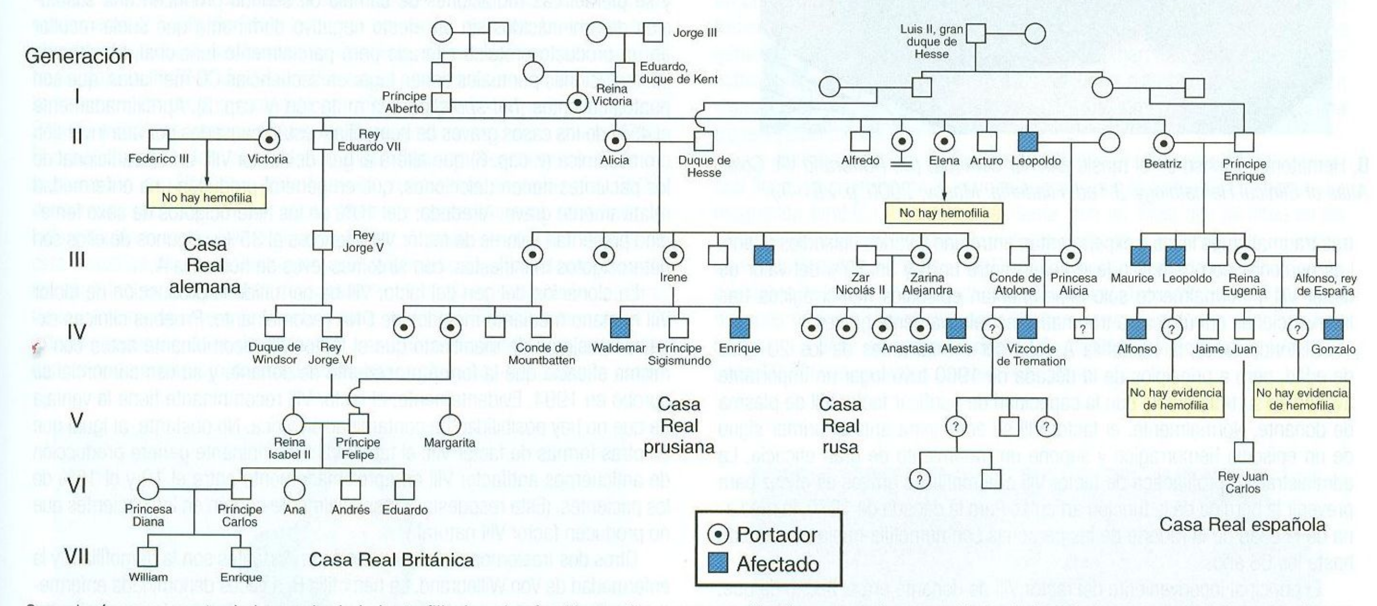
Varias enfermedades y rasgos bien conocidos están causados por genes recesivos ligados al cromosoma X. Entre ellos se incluyen la hemofilia A (comentario clínico 5-1), la distrofia muscular de Duchenne (comentario clínico 5-2) y el daltonismo rojo-verde (cuadro 5-1). En la tabla 5-1 se enumeran otras enfermedades ligadas al cromosoma X. Los patrones de herencia y los riesgos de recidiva de las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X difieren sustancialmente de las enfermedades causadas por genes autosómicos.



COMENTARIO CLÍNICO 5-1
Hemofilia A

La hemofilia A está causada por mutaciones del gen que codifica el factor de coagulación VIII y afecta aproximadamente a 1 de cada 5.000 o 10.000 varones de todo el mundo. Se trata de los trastornos hemorrágicos graves más frecuentes y se sabe que es un trastorno familiar desde hace siglos. El Talmud declara que los niños cuyos hermanos o primos murieron desangrados durante la circuncisión están exentos de la intervención (en lo que bien puede ser el primer ejemplo en los registros de asesoramiento genético).

La reina Victoria era portadora de una mutación del factor VIII y se lo transmitió a un hijo y a dos hijas portadoras. Éstos, a su vez, transmitieron



Genealogía que muestra la herencia de la hemofilia A en las familias reales europeas. El primer portador conocido en la familia fue la reina Victoria. Obsérvese que todos los individuos afectados son varones.
(Modificado de McCance K, Huether S. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 5.ª ed. St. Louis: Mosby; 2005.)

el alelo a numerosos miembros de las familias reales de Alemania, España y Rusia. Uno de los varones afectados por la enfermedad fue el zarévich Alexis de Rusia, hijo del zar Nicolás II y de Alejandra. Grigori Rasputín, llamado «el monje loco», tenía una habilidad inusual para calmar al zarévich durante los episodios hemorrágicos, probablemente mediante la hipnosis. En consecuencia, llegó a tener una influencia considerable en la corte real, y algunos historiadores creen que su efecto desestabilizador ayudó a provocar la revolución bolchevique de 1917. (Recientemente, la familia real rusa volvió a relacionarse con la genética. Utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se analizaron microsatélites de DNA autosómico y secuencias de DNA mitocondrial en los restos de varios cuerpos exhumados cerca de Ekaterimburgo, el supuesto lugar donde fue asesinada la familia real. El análisis de esta variación genética y su comparación con los familiares maternos vivos reveló que los cuerpos eran realmente los de la familia real rusa.)

La hemofilia A está causada por un factor VIII deficiente o defectuoso. Este factor constituye un componente clave de la cascada de la coagulación. La formación de fibrina está afectada, lo que produce una hemorragia prolongada y, con frecuencia, grave en las heridas, así como en hemorragias en articulaciones y músculos. A menudo se observan hematomas. Las hemartrosis (hemorragias en las articulaciones) son frecuentes en tobillos, rodillas, caderas y codos. Estos sucesos suelen ser dolorosos y episodios repetidos pueden provocar la destrucción de la sinovial y una reducción de la función articular. Pueden producirse hemorragias intracraneales, que representan una causa importante de muerte. La actividad plaquetaria es normal en los hemofílicos, de manera que normalmente las laceraciones y escoriaciones no producen una hemorragia excesiva.

La gravedad de la hemofilia A varía de manera considerable, variación que está correlacionada directamente con el valor del factor VIII. Aproximadamente la mitad de los pacientes con hemofilia A se encuadran en la categoría de grave, con valores de factor VIII inferiores al 1% de lo normal. Estas personas experimentan episodios hemorrágicos relativamente frecuentes, a menudo varios al mes. En general, los pacientes con hemofilia moderada (1-5% del factor VIII normal) sólo sufren episodios hemorrágicos



A, Articulación de la rodilla derecha hipertrofiada en un paciente con hemofilia A, demostrando los efectos de la hemartrosis.

(Continúa)



COMENTARIO CLÍNICO 5-1
Hemofilia A - (cont.)



B, Hematoma extenso en el muslo exterior derecho. *(De Hoffbrand VA. Color Atlas of Clinical Hematology. 3.ª ed. Filadelfia: Mosby; 2000. p. 281-3.)*

tras traumatismos leves y experimentan entre uno y varios episodios al año. Las personas con hemofilia leve tienen entre un 5 y un 30% del valor de factor VIII y normalmente sólo experimentan episodios hemorrágicos tras intervenciones quirúrgicas o traumatismos relativamente graves.

Históricamente, la hemofilia A solía ser mortal antes de los 20 años de edad, pero a principios de la década de 1960 tuvo lugar un importante avance en su tratamiento con la capacidad de purificar factor VIII de plasma de donante. Normalmente, el factor VIII se administra ante el primer signo de un episodio hemorrágico y supone un tratamiento de gran eficacia. La administración profiláctica de factor VIII a hemofílicos graves es eficaz para prevenir la pérdida de la función articular. Para la década de 1970, la mediana de la edad de la muerte de las personas con hemofilia había aumentado hasta los 68 años.

El principal inconveniente del factor VIII de donante era el hecho de que, dado que una infusión típica contenía productos plasmáticos de cientos o miles de donantes distintos, a menudo estaba contaminado por virus. En consecuencia, muchas veces los pacientes sufrían infecciones por hepatitis B y C. Más grave es que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede transmitirse de esta manera y se calcula que la mitad de los pacientes norteamericanos con hemofilia tratados con factor VIII de donante entre 1978 y 1985 se infectaron por el VIH. Entre 1979 y 1998, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) causó casi la mitad de las muertes de norteamericanos con hemofilia A, lo que provocó un descenso de la mediana de la edad en el momento de la muerte a 49 años en la década de 1980. Desde 1985 se realiza la prueba de detección del VIH en la sangre de donante y el termotratamiento del factor VIII de donante mata el VIH y el virus de la hepatitis B, eliminando prácticamente el riesgo de infección. En consecuencia, la mortalidad por sida en los individuos con hemofilia A ha descendido de manera notable desde 1995.

La clonación y secuenciación del gen del factor VIII ha abierto varias perspectivas. Normalmente los pacientes con mutaciones finalizadoras (o mutaciones sin sentido o *nonsense*, que generan codones stop) o del marco de lectura desarrollan hemofilia grave, mientras que quienes presentan mutaciones de cambio de sentido *(missense)* muestran una enfermedad de leve a moderada. Esto es lógico porque las mutaciones finalizadoras o del marco de lectura suelen producir una proteína truncada que se degrada y se pierde. Las mutaciones de cambio de sentido producen una sustitución de aminoácidos sin un efecto negativo dominante que suele resultar en un producto proteico alterado pero parcialmente funcional. Muchas de las mutaciones puntuales tienen lugar en secuencias CG metiladas, que son puntos calientes *(hot-spots)* para la mutación (v. cap. 3). Aproximadamente el 45% de los casos graves de hemofilia A están causados por una inversión cromosómica (v. cap. 6) que altera el gen del factor VIII. Un 5% adicional de los pacientes tienen deleciones, que en general producen una enfermedad relativamente grave. Alrededor del 10% de los heterocigotos de sexo femenino presentan valores de factor VIII inferiores al 35% y algunos de ellos son heterocigotos manifiestos, con síntomas leves de hemofilia A.

La clonación del gen del factor VIII ha permitido la producción de factor VIII humano mediante métodos de DNA recombinante. Pruebas clínicas extensas pusieron de manifiesto que el factor VIII recombinante actúa con la misma eficacia que la forma procedente de donante y su uso comercial se aprobó en 1994. Evidentemente, el factor VIII recombinante tiene la ventaja de que no hay posibilidad de contaminación vírica. No obstante, al igual que en otras formas de factor VIII, el factor VIII recombinante genera producción de anticuerpos antifactor VIII en aproximadamente entre el 10 y el 15% de los pacientes. (Esta respuesta es especialmente común en los pacientes que no producen factor VIII natural.)

Otros dos trastornos de la coagulación importantes son la hemofilia B y la enfermedad de Von Willebrand. La hemofilia B, a veces denominada enfermedad de Christmas*, es también un trastorno recesivo ligado al cromosoma X y está causado por una deficiencia del factor de coagulación IX. Este trastorno tiene una frecuencia de aproximadamente una quinta parte la de la hemofilia A y puede tratarse con factor IV de donante o recombinante. La enfermedad de Von Willebrand es un trastorno autosómico dominante de expresión altamente variable. Aunque puede afectar nada menos que al 1% de los individuos de ascendencia europea, adopta una expresión grave en menos de 1 de cada 10.000 casos. El factor de Von Willebrand, que está codificado por un gen del cromosoma 12, actúa como proteína portadora de factor VIII. Además, se une a las plaquetas y al endotelio de los vasos sanguíneos dañados, por lo que favorece la adhesión de las plaquetas a las paredes de los vasos dañados.

**Christmas era el nombre del primer paciente observado.*



COMENTARIO CLÍNICO 5-2
Distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular, definida como debilidad y pérdida musculares progresivas, tiene decenas de formas diferentes. De ellas, la distrofia muscular de Duchenne (DMD), llamada así en honor al neurólogo francés que ofreció la primera descripción exhaustiva en 1868, es una de las más graves y habituales. Afecta aproximadamente a 1 de cada 3.500 varones, una cifra de prevalencia similar en todos los grupos étnicos estudiados hasta la fecha.

Los síntomas de la DMD suelen ser evidentes antes de los 5 años y con frecuencia los padres advierten torpeza y debilidad muscular. En las primeras etapas de la enfermedad es habitual la pseudohipertrofia de las pantorrillas, provocada por la infiltración de grasa y tejido conectivo en el muslo. Con el tiempo, el músculo esquelético se degenera y la mayoría de los pacientes con DMD están confinados a una silla de ruedas para los 11 años de edad. La musculatura cardíaca y respiratoria se deteriora y normalmente la muerte se produce por insuficiencia respiratoria o cardíaca. La supervivencia después de los 25 años de edad es infrecuente; poco puede hacerse para alterar el curso definitivo de la enfermedad.

A medida que las células musculares mueren, la enzima creatincinasa (CK) se libera al torrente circulatorio. En los pacientes con DMD, la CK sérica está elevada al menos 20 veces por encima del límite superior del intervalo normal. Esta elevación puede observarse presintomáticamente, antes de que se observen síntomas clínicos tales como atrofia muscular progresiva. Otros instrumentos diagnósticos tradicionales son la electromiografía, que revela potenciales de acción reducidos, y la biopsia muscular.

Las portadoras heterocigóticas de las mutaciones causantes de DMD suelen estar libres de la enfermedad, aunque entre el 8 y el 10% muestran cierto grado de debilidad muscular. Además, la CK sérica supera el percentil 95 en dos terceras partes de los heterocigotos aproximadamente.

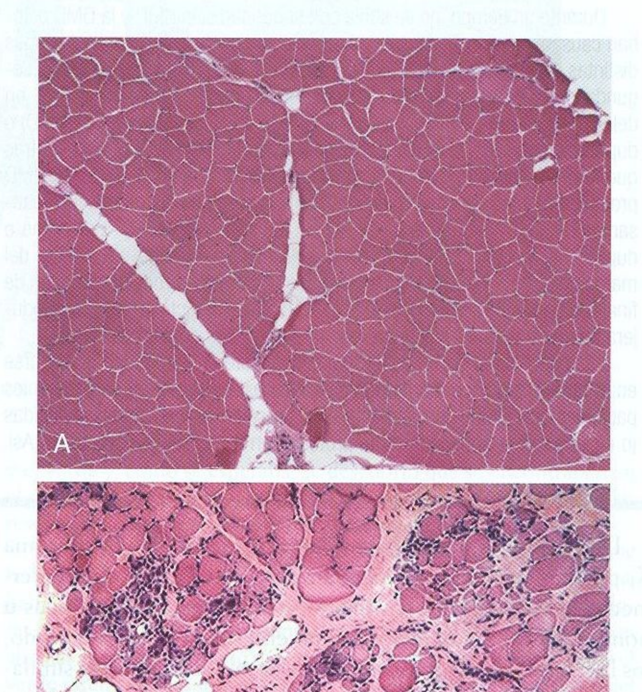
Hasta que el gen responsable de la DMD se aisló y clonó en 1986, poco se sabía del mecanismo responsable del deterioro muscular. La clonación del gen y la identificación de su producto proteínico han hecho avanzar nuestro conocimiento de manera espectacular. El gen *DMD* abarca aproximadamente 2,5 Mb de DNA, lo que lo convierte, de lejos, en el gen más grande conocido en los humanos. Contiene 79 exones que producen un transcripto de mRNA de 14 kb. Por causa del gran tamaño de este gen, la transcripción de una molécula de mRNA puede llevar nada menos que 24 h. El mRNA se traduce en una proteína madura de 3.685 aminoácidos. El producto proteínico, denominado **distrofina**, era desconocido antes de la clonación de *DMD*. La distrofina sólo representa en torno al 0,002% de la masa proteica de una célula muscular estriada y está situada en el lado citoplásmico de la membrana celular. Aunque su función todavía se está investigando, probablemente esté implicada en el mantenimiento de la integridad estructural del citoesqueleto celular. El extremo aminoterminal de la proteína se une a la F-actina, una proteína citoesquelética clave. El extremo carboxilo de la distrofina se une a un complejo de glucoproteínas denominado **complejo distroglucano-sarcoglucano**, que cubre la membrana celular y se une a proteínas extracelulares. Así, la distrofina enlaza estos dos componentes celulares y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad estructural de la célula muscular. Sin distrofina, las células musculares del paciente con DMD mueren de manera gradual a medida que se ven sometidas a tensión por las contracciones musculares.

El gran tamaño del gen *DMD* ayuda a explicar su elevada tasa de mutación, de aproximadamente 10^{-4} por locus por generación. Al igual que en el gen responsable de la neurofibromatosis de tipo 1, el gen *DMD* representa una diana muy amplia para la mutación. Una forma ligeramente alterada del producto del gen *DMD* se halla normalmente en las células cerebrales. Su ausencia en los pacientes con DMD ayuda a explicar por qué aproximadamente el 25% tienen un cociente de inteligencia (CI) inferior a 75. En las células cerebrales, el sitio de inicio de la transcripción se encuentra en un punto muy posterior del gen y se emplea un activador diferente. Así, el transcripto de mRNA y el producto génico resultante difieren del producto génico presente en las células musculares. Se han hallado también varios activadores adicionales, en lo que es un buen ejemplo de un único gen capaz de producir distintos productos génicos como consecuencia de una transcripción modificada.

La distrofia muscular de Becker (BMD), otra enfermedad distrófica recesiva ligada al cromosoma X, es menos grave que la forma de Duchenne. La progresión también es mucho más lenta, con un inicio que se sitúa en los 11 años de edad, de media. Un estudio puso de manifiesto que, mientras que el 95% de los pacientes con DMD se ven confinados a una silla de ruedas antes de los 12 años de edad, el 95% de los afectados de BMD lo hacen después de los 12 años de edad. Algunos nunca pierden la capacidad de caminar. La BMD es menos frecuente que la DMD y afecta en torno a 1 de cada 18.000 nacimientos de sexo masculino.



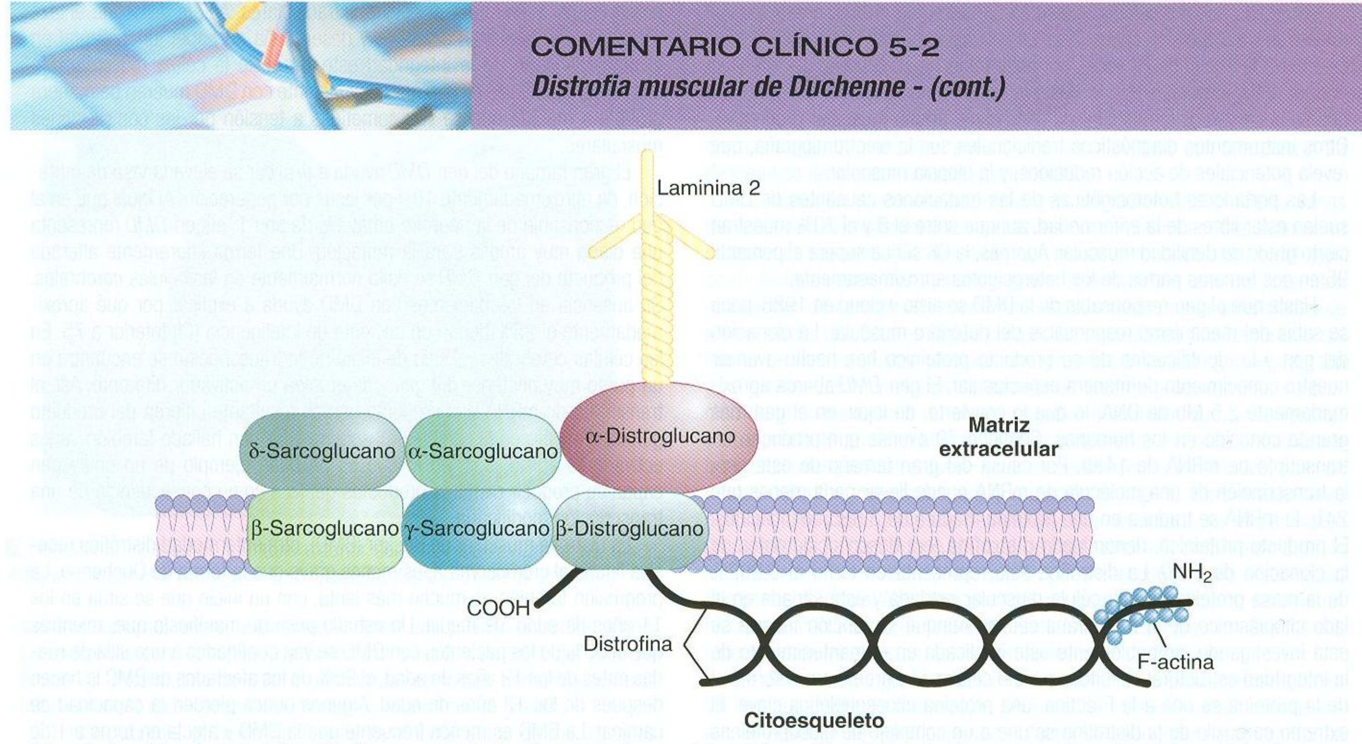
Paciente con distrofia muscular de Duchenne avanzada, con pérdida muscular grave.



Sección transversal de los músculos gemelos de **(A)** un niño normal y **(B)** un niño con distrofia muscular de Duchenne. La fibra muscular normal está reemplazada por grasa y tejido conectivo.

(Continúa)

COMENTARIO CLÍNICO 5-2
Distrofia muscular de Duchenne - (cont.)



El terminal amínico de la proteína distrofina se une a la F-actina en el citoesqueleto celular y el terminal carboxilo se une a elementos del complejo distroglucano-sarcoglucano. El último complejo de glucoproteínas cubre la membrana celular y se une a proteínas de la matriz extracelular, como la laminina.

Durante un tiempo, no se sabía con seguridad si la BMD y la DMD estaban causadas por loci diferentes ligados al cromosoma X o por mutaciones distintas en el mismo locus. La clonación de *DMD* demostró que era la segunda opción. Normalmente, ambas enfermedades tienen su origen en deleciones (el 65% de los casos de DMD y el 85% de los casos de BMD) o duplicaciones (el 6-7% de los casos de DMD y BMD) en *DMD*. Pero mientras que la gran mayoría de las deleciones y duplicaciones causantes de DMD producen cambios del marco de lectura, la mayoría de las mutaciones causantes de BMD son alteraciones dentro del marco (esto es, se suprime o duplica un múltiplo de tres bases). Sería de esperar que un cambio del marco de lectura, que tiene muchas probabilidades de producir un codón de finalización prematura (v. cap. 3) y ausencia de producto proteínico, produjera una enfermedad más grave que una alteración dentro del marco.

Las consecuencias de estas mutaciones diferentes pueden observarse en el producto génico. Aunque la distrofina está ausente en casi todos los pacientes con DMD, normalmente está presente en cantidades reducidas (o en una forma abreviada de la proteína) en los pacientes con BMD. Así, una prueba de detección de distrofina puede ayudar a distinguir entre las dos enfermedades. Esta prueba también ayuda a distinguir ambas enfermedades de otras formas de distrofia muscular, porque varias de ellas (p. ej., diversas distrofias musculares de extremidades y cintura) tienen su origen en mutaciones de genes que codifican proteínas del complejo distroglucano-sarcoglucano, mientras que la distrofina sólo parece afectada en la BMD y la DMD.

La identificación de *DMD* ha permitido utilizar modelos murinos y caninos para la enfermedad, que están contribuyendo considerablemente a que comprendamos la forma humana de la enfermedad. Por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, el PTC124, hace que los ribosomas sigan leyendo tras los codones finalizadores prematuros y ha arrojado resultados prometedores en modelos murinos. En estos momentos se está probando en ensayos clínicos con humanos. Además, los trabajos sobre terapia génica para la DMD están avanzando (v. cap. 13). Sin embargo, dado que están afectados todos los músculos del cuerpo, incluyendo el corazón, este tipo de tratamiento se enfrenta a dificultades formidables.

Dado que las mujeres heredan dos copias del cromosoma X, pueden ser homocigotas para un alelo causante de enfermedad en un locus determinado, heterocigotas en el locus u homocigotas para el alelo normal en el locus. De este modo, los loci ligados al cromosoma X en las mujeres son muy similares a los loci autosómicos. Sin embargo, para la mayoría de los loci ligados al cromosoma X, sólo hay una copia activa del alelo en una célula somática individual (debido a la inactivación del cromosoma X). Esto significa que alrededor de la mitad de las células de una mujer heterocigótica expresarán el alelo de la enfermedad y la otra mitad expresarán el alelo normal.

Así, al igual que en los rasgos autosómicos recesivos, el heterocigoto producirá alrededor del 50% de la cantidad normal del producto génico. Normalmente es suficiente para un fenotipo normal. La situación es otra en el caso de los varones, que son hemicigóticos para el cromosoma X. Si un varón hereda un gen patológico recesivo en el cromosoma X, estará afectado por la enfermedad, porque el cromosoma Y no tiene un alelo normal para compensar los efectos del alelo de la enfermedad.

Una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X con una frecuencia génica q se observará en una fracción q de varones. Esto se debe a que los varones, al tener sólo un cromosoma X, manifestarán la enfermedad si su cromosoma X contiene la mutación causante de la enfermedad. Las mujeres, que necesitan dos copias del alelo mutante para expresar la enfermedad, mostrarán una frecuencia de la enfermedad de sólo q^2, como en las enfermedades autosómicas recesivas. Por ejemplo, la hemofilia A (v. comentario clínico 5-1) está presente aproximadamente en 1 de cada 10.000 varones en algunas poblaciones. Así, en un grupo de 10.000 cromosomas X masculinos, uno contendrá la mutación causante de la enfermedad ($q = 0{,}0001$). Los homocigotos de sexo femenino afectados son casi inexis-